

Zur Chemie *N*-heterocyclischer Carbene des Indazols

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften

vorgelegt von
Bohdan Snovydovych

aus Pidhorodystsche (Ukraine)

genehmigt von der
Fakultät für Natur- und Materialwissenschaften
der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung:
10 Juli 2009

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 2005 bis September 2008 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Clausthal im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Andreas Schmidt angefertigt.

| | |
|--------------|---------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Albrecht Wolter |
| Referent: | Prof. Dr. Andreas Schmidt |
| Korreferent: | Prof. Dr. Ernst Schaumann |

Aus dieser Arbeit sind bisher folgende Publikationen hervorgegangen:

A. Schmidt, B. Snovydovych, J. Casado, J. J. Quirante, J. T. López Navarrete, F. J. Ramírez, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *11*, 341 – 348.

A. Schmidt, B. Snovydovych, M. Gjikaj, *Synthesis* **2008**, 2798 – 2804.

A. Schmidt, B. Snovydovych, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4313 – 4319.

A. Schmidt, A. Beutler, B. Snovydovych, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4073 – 4095.

A. Schmidt, T. Habeck, B. Snovydovych, W. Eisfeld, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3515 – 3518.

A. Schmidt, B. Snovydovych, T. Habeck, P. Dröttboom, M. Gjikaj, A. Adam, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4909 – 4916.

A. Schmidt, T. Habeck, A. S. Lindner, B. Snovydovych, J. C. Namyslo, A. Adam, M. Gjikaj, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2236 - 2239.

A. Schmidt, A. Beutler, T. Habeck, T. Mordhorst, B. Snovydovych, *Synthesis* **2006**, 1882 - 1894.

Споконвіку було Слово, і Слово в Бога було, і Бог було Слово. Воно в Бога було споконвіку. Усе через Нього постало, і ніщо, що постало, не постало без Нього

Івана 1, 1-3

Im Anfang war das Wort, und das Wort war bei Gott, und das Wort war Gott. Dieses war im Anfang bei Gott. Alles ward durch dasselbe, und ohne dasselbe ward auch nicht eines, das geworden ist.

Johannes 1, 1-3

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----|---|-----|
| 1 | Einleitung..... | 1 |
| 1.1 | Derivate von 1,2-Dimethyl-1 <i>H</i> -indazolium-3-carboxylat als PCCMB | 1 |
| 1.2 | Nukleophile Carbene | 9 |
| 1.3 | Zielsetzung und Aufgabenstellung | 11 |
| 2 | Indazole in der Natur | 12 |
| 3 | Bioaktivität und Entwicklungen von Indazol-Wirkstoffen | 17 |
| 4 | Darstellung der PCCMBs | 22 |
| 5 | Reaktionen der PCCMBs..... | 31 |
| 5.1 | Addukte mit Schwefel und Phenylisocyanaten..... | 31 |
| 5.2 | Addukte mit Ketonen..... | 35 |
| 5.3 | Addukte mit Acetylcabonsäurederivaten..... | 39 |
| 5.4 | Cinnolin-Addukte | 51 |
| 5.5 | Untersuchungen mit Dihalogencarbonylen | 59 |
| 5.6 | Effiziente Dehalogenierungen | 63 |
| 6 | Physikalische Untersuchungen der Betaine | 68 |
| 7 | Zusammenfassung | 80 |
| 8 | Experimenteller Teil | 81 |
| 8.1 | Allgemeine Hinweise..... | 81 |
| 8.2 | Versuche zu Kapitel 3..... | 83 |
| 8.3 | Versuche zu Kapitel 4.1 | 102 |
| 8.4 | Versuche zu Kapitel 4.2..... | 111 |
| 8.5 | Versuche zu Kapitel 4.3..... | 117 |
| 8.6 | Versuche zu Kapiteln 4.4 und 4.5..... | 126 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 8.7 | Versuche zu Kapitel 7.6 | 132 |
| 9 | Röntgenstrukturanalytischer Teil | 137 |
| 10 | Thermoanalytischer Anhang | 144 |
| 11 | Literaturverzeichnis..... | 146 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abb. | Abbildung |
|---------------------|--|
| b | breites Signal (NMR-Spektroskopie) |
| ber. | berechnet |
| Bu | Butylrest |
| BuLi | <i>n</i> -Butyllithium |
| bzw. | beziehungsweise |
| CCMB | Kreuzkonjugiertes mesomeres Betain |
| CMB | Konjugiertes mesomeres Betain |
| COSY | Correlated NMR Spectroscopy |
| d | Dublett (NMR-Spektroskopie) |
| δ | chemische Verschiebung (NMR-Spektroskopie) |
| DDQ | 2,3-Dichlor-5,6-dicyaninon |
| DEPT | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DppONH ₂ | <i>O</i> -(Diphenylphosphinyl)hydroxylamin |
| EE | Essigsäure-ethylester |
| ESIMS | Elektrospray-Ionisationsmassenspektrometrie |
| Et | Ethylrest |
| etc. | <i>et cetera</i> |
| GCMS | Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie |
| gef. | gefunden |

| | |
|----------|--|
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HPLC | High Performance Liquid Chromatography |
| HR | High Resolution |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Coherence |
| Hz | Hertz |
| IR | Infrarot-(Spektroskopie) |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante (NMR-Spektroskopie) |
| kcal | Kilokalorie |
| m | Multipllett (NMR-Spektroskopie) |
| M | Molpeak (Massenspektrometrie) |
| Me | Methylrest |
| MHz | Megahertz |
| MS | Massenspektrometrie |
| n-BuLi | <i>n</i> -Butyllithium |
| NHC | <i>N</i> -Heterocyclisches Carben |
| NMR | Magnetische Kernresonanzspektroskopie |
| NOESY | Nuclear Overhauser Spectroscopy Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie |
| PCCMB | pseudo-cross-conjugated mesomeric betaines Pseudo-kreuzkonjugierte mesomere Betaine |
| PE | Petrolether |
| ppm | parts per million (NMR-Spektroskopie) |
| Pr | Propylrest |
| q | Quadruplett (NMR-Spektroskopie) |
| qui | Quintett (NMR-Spektroskopie) |
| R | Organischer Rest |
| RT | Raumtemperatur |
| s | Singulett (NMR-Spektroskopie) |
| t | tertiär |

| | |
|------|------------------------------|
| t | Triplett (NMR-Spektroskopie) |
| Tab. | Tabelle |
| THF | Tetrahydrofuran |
| z.B. | zum Beispiel |

1 Einleitung

1.1 Derivate von 1,2-Dimethyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat als PCCMB

Als Namensgeber für die Klasse der mesomeren Betaine gilt das ursprünglich aus der Roten Beete (*Beta vulgaris*) isolierte Carboxymethyltrimethylammoniumbetain **1** (Abbildung 1.1). Ausgehend hiervon werden alle Verbindungen als Betaine bezeichnet, die dieses Strukturfragment $R_3N^+-CH_2-COO^-$ enthalten^[1].

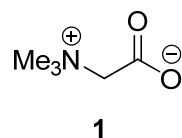


Abbildung 1.1: *Betain 1 aus Roter Beete*

Heterocyclische mesomere Betaine (MB) bezeichnen jedoch etwas anderes. Die Natur bringt eine erstaunliche Vielfalt an Verbindungen hervor, die dieser Substanzklasse angehören. Darunter befinden sich vor allem Nucleobasen und Alkaloide; der erste Übersichtsartikel zu den 24 verschiedenen Strukturtypen mesomerer Betaine in der Natur und ihren vielfältigen biologischen Aktivitäten ist kürzlich erschienen^[2]. Gemeinsamkeit aller mesomeren Betaine natürlichen oder synthetischen Ursprungs ist, dass sie als konjugierte Moleküle ausschließlich durch dipolare Strukturen zu beschreiben sind, was lange Gegenstand kontroverser Diskussionen war.

Die erste Darstellung eines mesomeren Betains im Labor gelang im Jahre 1882 FISCHER und BESTHORN^[3]. Die Struktur des von ihnen synthetisierten Dihydrodithizons **2** gaben sie fälschlicherweise als das Diphenylsulfocarbodiazon **3** an (Abbildung 1.2). Dieser Fehler ist verständlich, gelten doch ungeladene Strukturen als deutlich stabiler als geladene. Deshalb wurde auch erst 87 Jahre später die korrekte Struktur ermittelt^[4, 5, 6].

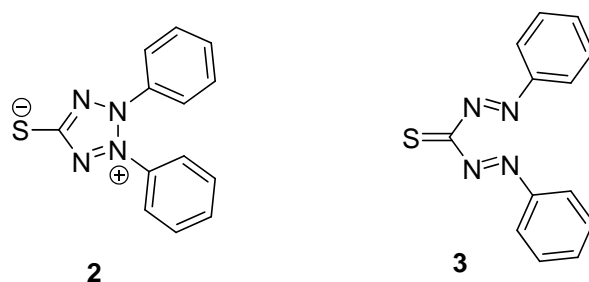


Abbildung 1.2: *Erstes synthetisiertes mesomeres Betain Dihydrodithizon 2*

Eine verständliche Systematisierung der mesomeren Betaine erschien schließlich im Jahre 1985 von OLLIS, STANFORTH und RAMSDEN. Die Autoren schlagen dabei vor, dass alle 5- und 6-gliedrigen zwitterionischen Systeme unter dem Begriff „mesomere Betaine“ zusammengefasst werden können^[7]. Die profunden Unterschiede der chemischen und physikalischen Eigenschaften lassen sich durch die Definition von vier Hauptklassen mesomerer Betaine erklären, denen drei unterschiedliche Konjugationstypen zugrunde liegen. Diese beschreiben das „Verhältnis“ der positiven und negativen Ladungen zueinander:

Klasse 1: konjugierte *N*-Ylide

Klasse 2: konjugierte mesomere Betaine (conjugated mesomeric betaines, CMB)

Klasse 3: kreuzkonjugierte mesomere Betaine (cross-conjugated mesomeric betaines, CCMB)

Klasse 4: pseudokreuzkonjugierte mesomere Betaine (pseudo-cross-conjugated mesomeric betaines, PCCMB)

Bei den konjugierten mesomeren Betainen CMB 4 (Abbildung 1.3) sind beide Ladungen innerhalb des gemeinsamen π -Elektronensystems delokalisiert. Charakteristisch für die CMB ist, dass in den mesomeren Grenzstrukturen Orte sowohl positiver als auch negativer Ladung auftreten können. Konjugierte mesomere Betaine haben charakteristische Dipolinkremente, die unterschiedliche 1,3-dipolare Cycloaddition mit Dipolarophilen hingehen.

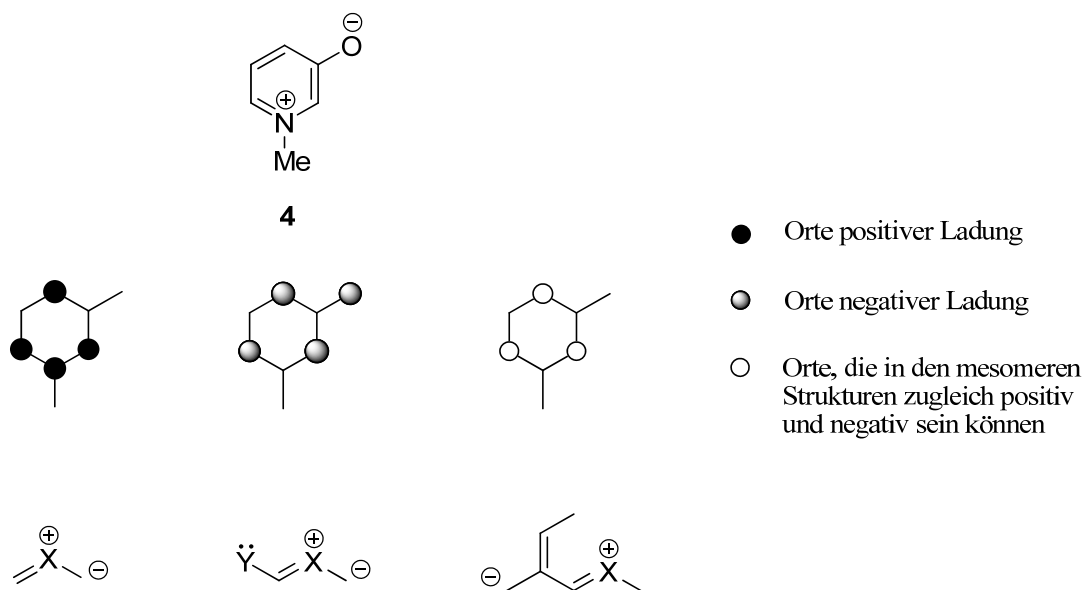
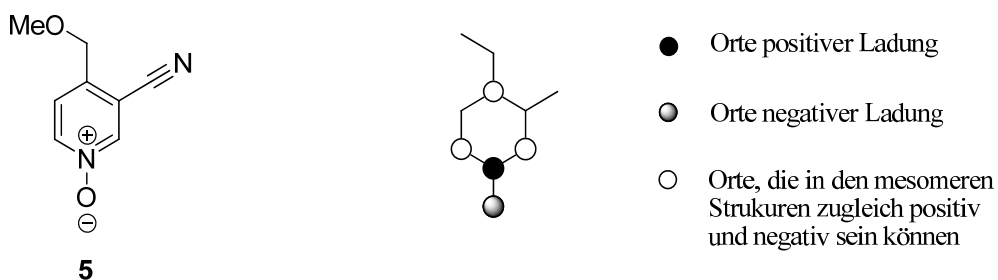


Abbildung 1.3 *N*-Methylpyridinium-3-olat als Beispiel für ein CMB;
 charakteristische Dipolinkremente

Die Gruppe der *N*-Ylide und *N*-Oxide ist sehr ähnlich zu den CMB, weil beide den gleichen Konjugationstyp aufweisen; sie lassen sich hinreichend als 1,2-Dipole formulieren. In Abbildung 1.4 ist der Naturstoff Maloapeltin als Beispiel eines *N*-Ylids dargestellt.



Maloapeltin

Abbildung 1.4: Beispiel eines *N*-Ylids und Ladungsverteilung

Die Gruppe der *N*-Ylide ist vielfältig untersucht und es existieren sehr viele Beispiele.

Die positive und die negative Ladung von kreuzkonjugierten mesomeren Betainen sind innerhalb des gemeinsamen π -Elektronensystems voneinander getrennt. Zwischen den beiden Bereichen findet keine Konjugation statt (Abbildung 1.5).

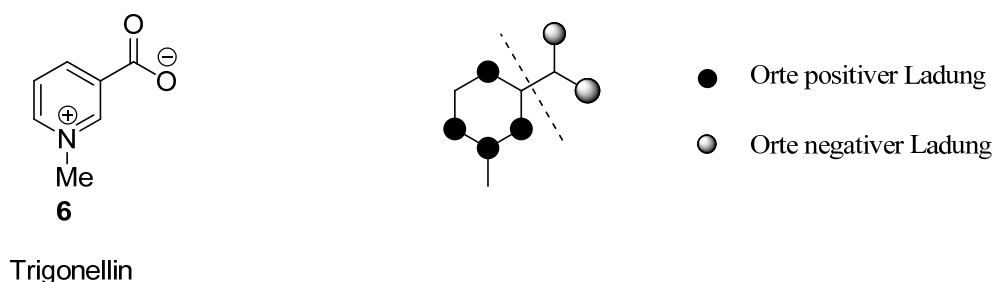


Abbildung 1.5: Das Alkaloid Trigonellin als Vertreter eines CCMBs

CCMB (Abbildung 1.6) aber treten als 1,4-Dipole auf.



Abbildung 1.6: Dipolinkremente in CCMB

Bei den PCCMB gibt es zwar auch gemeinsame Atome für positive und negative Ladungen (Abbildung 1.7), die aber im Gegensatz zu den CMB einen gravierenden Unterschied aufweisen: Bei den PCCMB treten mesomere Grenzformeln auf, in denen Atome eine Elektronensextettstruktur aufweisen.

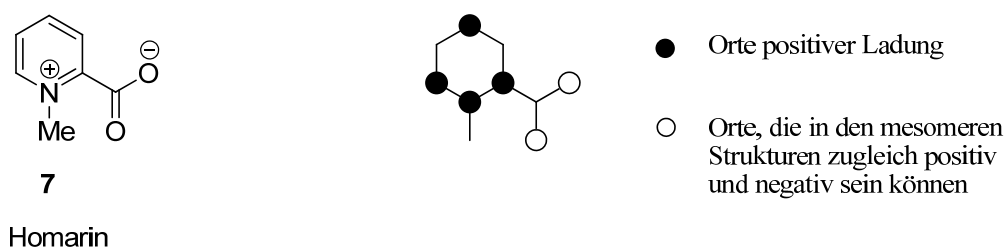


Abbildung 1.7: Vertreter eines PCCMB: Das Alkaloid Homarin

Alle natürlichen pseudokreuzkonjugierten mesomeren Betaine enthalten als Strukturbaustein das (als Substanz offenbar unbekannte) Iminiumacetat **A** (Abbildung 1.8). Pseudokreuzkonjugation erkennt man nach OLLIS, STANFORTH und RAMSDEN an der Möglichkeit, zum Zwecke der formalen Ladungsverteilung über das gesamte π -konjugierte System mesomere Grenzstrukturen wie **B** zu zeichnen, die „Sextettstrukturen ohne Oktettstabilisierung“ sind. Diese Grenzstrukturen haben natürlich keinen Einfluß auf die

elektronische Gesamtsituation des Moleküls. Sie sind ein reines Unterscheidungsmerkmal von den anderen Konjugationstypen.

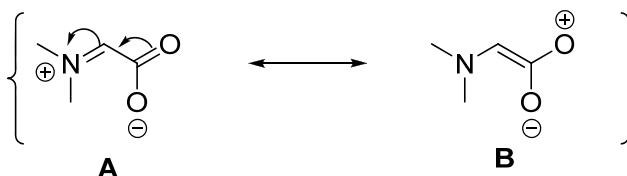


Abbildung 1.8: *Iminiumacetat A als Strukturelement aller natürlichen pseudokreuzkonjugierten mesomeren Betaine; formale mesomere Grenzstruktur mit Elektronensextett B*

Von POTTS wurde der Begriff „Pseudokreuzkonjugation“ um wichtige Aspekte erweitert. Ein erster Übersichtsartikel vergleicht die unterschiedlichen Eigenschaften der drei Konjugationstypen^[8].

Verallgemeinert enthalten alle pseudokreuzkonjugierten mesomeren Betaine den Dipol **I**, von denen bisher nur ein Bruchteil synthetisiert werden kann. Weitere Charakteristika sind:

- anionische Bauelemente sind stets isokonjugat zu einem ungeradzahligen Kohlenwasserstoffanion (**II**);
- diese sind über eine DEWAR'sche *union bond* zwischen einer ungesternten Position des Isokonjugaten (**III**) an das Kation gebunden;
- HOMO und LUMO sind in getrennten Molekülbereichen lokalisiert;
- Positives und negatives Strukturelement sind über eine Knotenebene des HOMO des isokonjugaten Äquivalenten miteinander verbunden ^[2, 7-9] (**IV**)

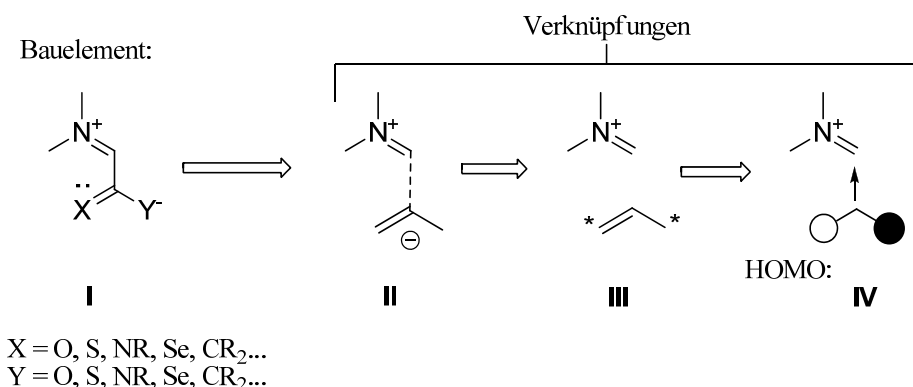


Abbildung 1.9: Zur Definition von „Pseudokreuzkonjugation“

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Zugehörigkeit eines Stoffes zu einer Klasse gibt die Störungstheorie. Die Betaine ordnen sich nach ihrer Isokonjugation bestimmten Kohlenwasserstoffanionen und -dianionen zu. Dabei werden sie unterschieden zwischen:

- ungeradzahlig alternierenden Kohlenwasserstoffanionen
- ungeradzahlig nicht-alternierenden Kohlenwasserstoffanionen
- geradzahlig alternierenden Kohlenwasserstoffdianionen und
- geradzahlig nicht-alternierenden Kohlenwasserstoffdianionen.

Alle Kohlenstoffatome von konjugierten Kohlenwasserstoffen kann man in zwei Gruppen einteilen. Wenn alle Atome der ersten Gruppe nur mit Atomen der zweiten Gruppe unmittelbar benachbart sind, und umgekehrt, dann sind diese Verbindungen alternierend. Naphthalin gehört zu den alternierenden, Azulen zu den nicht-alternierenden Kohlenwasserstoffen (Abbildung 1.10).

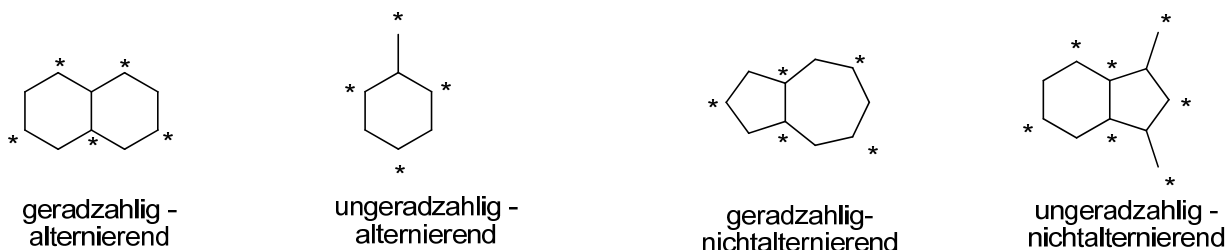


Abbildung 1.10: Beispiele für alternierende und nicht-alternierende Kohlenwasserstoffe

Die Einteilung in alternierende und nicht-alternierende Kohlenwasserstoffgerüste wurde von COULSON, RUSHBROOKE und LONGUET-HIGGINS vorgenommen [10, 11, 12, 13]. Bindende und lockernde Molekularorbitale der alternierenden Kohlenwasserstoffe sind nach absoluten Werten gleich, aber in der Ladung gegensätzlich. Die Molekularorbitale der nichtalternierenden Kohlenwasserstoffe sind ebenfalls nach der Ladung gegensätzlich, aber nicht gleich. Das bedeutet, dass die Ladung nicht regelmäßig delokalisiert ist. Dieser Sachverhalt verkompliziert die theoretischen Berechnungen und die Prognostizierung der Eigenschaften der Stoffe sehr.

Die Aufteilung der Betaine in verschiedene Klassen in Kombination mit dem Konzept der isokonjugaten Kohlenwasserstoffe führt dann schließlich zu dem in Tabelle 1.1 gezeigten Schema. Da jeder Betaintyp in vier weitere Untergruppen geteilt wird, ergeben sich also 16 Klassen an mesomeren Betainen, wie sie heute allgemein anerkannt sind. Die Zahl der bekannten Vertreter bezieht sich auf das Jahr 1985.

Die meisten mesomeren Betaine, darunter die als Synthesebausteine interessanten „Mesoionen“ (z.B. Sydnone / Münchnone als 1,3-Dipole) gehören zur Klasse 1. Dagegen sind pseudokreuzkonjugierte mesomere Betaine (Klasse 4) bisher kaum untersucht. Umso auffälliger ist es, dass ausgerechnet dieser Konjugationstyp in der belebten Natur eine wichtige Rolle spielt. Beispiel ist das strukturell sehr einfache Alkaloid Homarin **7** [14], *N*-Methylpyridinium-2-carboxylat, das aus Hummern [15] und anderen Meerestieren isoliert werden konnte.

Das Betain **8** (Abbildung 1.11) ist jüngst als Alarmpheromon einer Glühwürmchen-Spezies identifiziert worden. Shihunin **9**, das Vinca-Alkaloid Dihydrovincarpin **10** und Nigellicin **12** sind wie einige andere pflanzlichen Ursprungs, während verschiedene Aeruginosine wie **11** von Bakterien produziert werden. Einen umfassenden Überblick zu dieser Thematik gibt Lit^[7].

| | Isokonjugate Äquivalente | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ungeradzahlig alternierende Kohlenwasser- stoff- Anionen | Ungeradzahlig nicht- alternierende Kohlenwasser- stoff- Anionen | Geradzahlig alternierende Kohlenwasser- stoff- Anionen | Geradzahlig nicht- alternierende Kohlenwasser- stoff- Anionen |
| Konjugierte heterocyclische <i>N</i> -Ylide | viele | zwei | viele | viele |
| Konjugierte mesomere Betaine | viele | wenige | zwei | viele |
| Kreuzkonjugierte mesomere Betaine | zehn | keins | viele | wenige |
| Pseudokreuzkonjugierte mesomere Betaine | zehn | vier | keins | fünfundvierzig |

Tabelle 1.1: Einteilung der Mesomeren Betaine in ihre Klassen

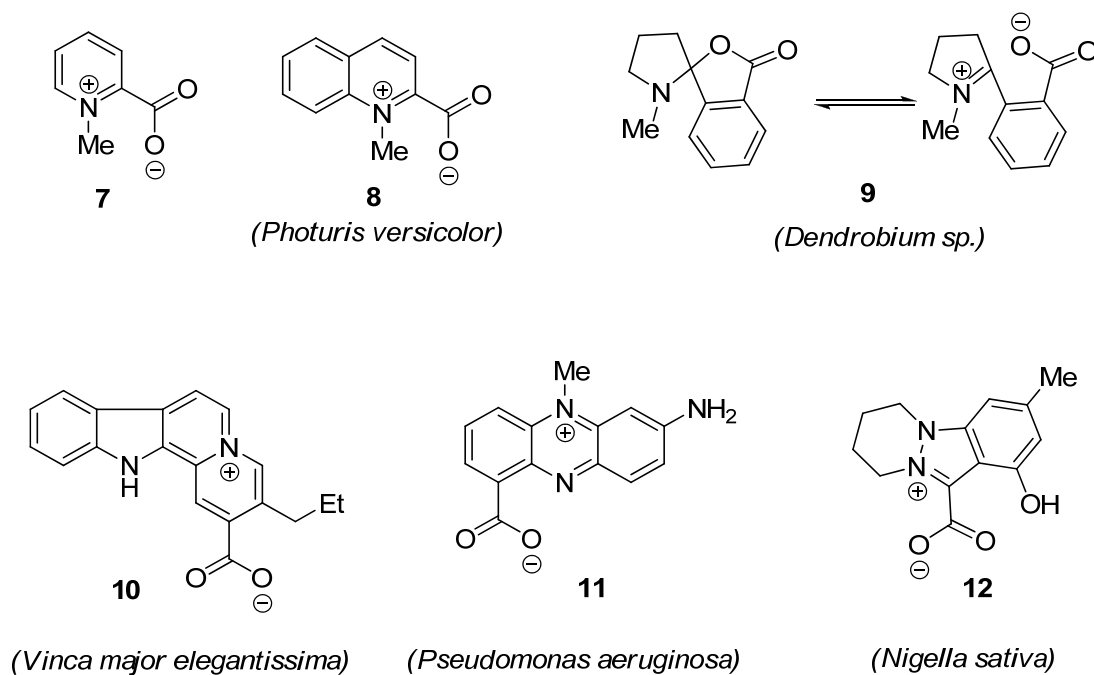


Abbildung 1.11: Alkaloide, die der Klasse der pseudokreuzkonjugierten mesomeren Betaine angehören

1.2 Nukleophile Carbene

Carbene **13** (Abbildung 1.12) gelten als typische Vertreter reaktiver Zwischenstufen und haben vielfache Anwendung in der Synthesechemie gefunden. Ihre beeindruckende Reaktivität ist in zwei umfangreichen Bänden eines Standardwerkes der organischen Synthese und anderen Literaturquellen umfassend dargestellt [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Aufgrund ihres Elektronendefizits haben sie elektrophilen Charakter, sofern die beiden Substituenten R keine Elektronendonoren sind.

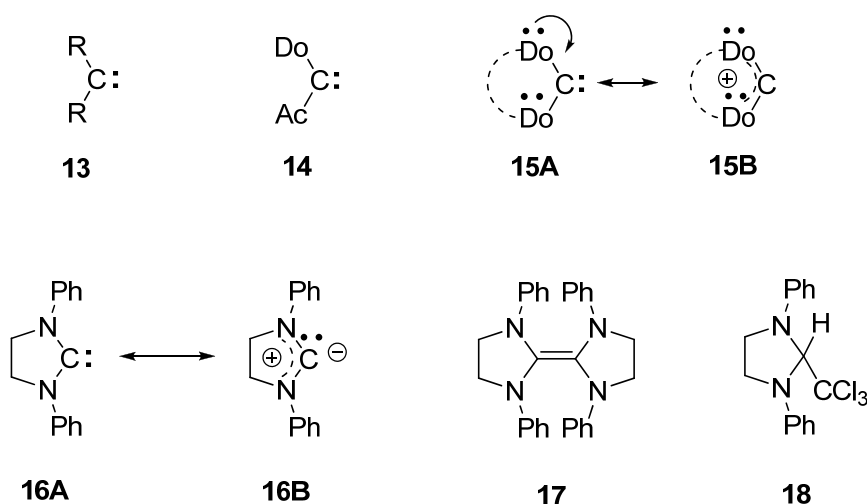


Abbildung 1.12: Beispiele von Carbentypen

Ist dies nicht der Fall wie in **15A** ↔ **15B**, so zwingen Donorgruppen dem Carbenzentrum nucleophile Eigenschaften auf. Zwischen **13** und **15** sind die ambiphilen Carbene **14** angesiedelt, die gleichzeitig donor/akzeptorsubstituiert sind. Isolierungschancen für stabile Carbene bestehen nur für Moleküle des Typs **15**, die vor nur wenigen Jahren erstmals realisiert werden konnten [23]. Die Anfänge der Chemie nucleophiler Carbene **15** liegen in den frühen sechziger Jahren und sind mit dem Namen H.-W. WANZLICK verbunden [24, 25, 26]. Damals wurden Verbindungen des Typs **16A** ↔ **16B** untersucht, als deren Vorstufe unter anderem das Dimer und elektronenreiche Olefin **17** oder etwa das Imidazolidin **18** (thermische α -Eliminierung von Chloroform) angesehen wurden. Durch

Kreuzungsexperimente konnte aber gezeigt werden, daß **17** nicht mit zwei Carbenhälften **16** im Gleichgewicht steht ^[27]. Bei Reaktionen von **15** mit Elektrophilen wird jedoch die C-C-Doppelbindung unter Freisetzung von **16** gespalten ^[28, 29]. Obwohl der Carben-stabilisierende Einfluß der Donorgruppen von **16** klar erkannt war und auch für die strukturverwandten Carbene des Typs **19** ein noch größerer Effekt wegen der Beteiligung „aromatischer Grenzformeln“ (**19A** ↔ **19B** ↔ **19C** bzw. **19D**) zielsicher vorhergesagt wurde, blieben ernsthafte Versuche zur Isolierung beider Strukturtypen (**16**, **19**) bis 1991 aus.

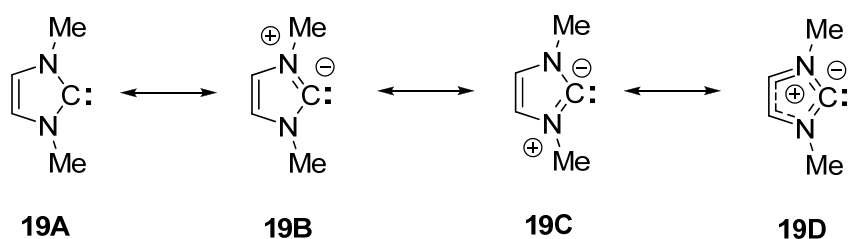


Abbildung 1.13: *Wanzlick-Carbene*

Im Jahr 1991 publizierte ARDUENGO die Synthese, Isolierung und röntgenstrukturanalytische Charakterisierung eines nucleophilen Carbens, des Imidazol-2-ylidens **21a**, welches bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Luft und Wasser stabil ist ^[30]. Kurze Zeit später konnten weitere stabile Carbene **21b** – **21f** isoliert werden, die alle durch Deprotonierung der entsprechenden Salze erhalten wurden (Abbildung 1.14) ^[31].

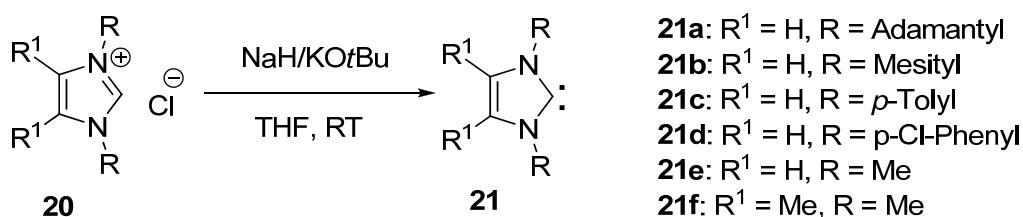


Abbildung 1.14: *Darstellung stabiler Carbene nach Arduengo*

In den folgenden Jahren wurden immer mehr stabile Carbene isoliert. Dabei wurden Ringsysteme wie 1,2,4-Triazol-5-ylidene ^[32] von ENDERS genutzt, aber auch Thiazole ^[33] und gesättigte Systeme wie Imidazolin-2-yliden ^[34] von ARDUENGO. Neben den cyclischen

Carbenen gab es zeitgleich die Entwicklung acyclischer Carbene, deren Stabilität hauptsächlich auf der hohen sterischen Beanspruchung der gewählten Substituenten beruhte, die eine Dimerisierung verhindern. Zu nennen sind hier die Diaminocarbene ^[35] und in der Folgezeit auch Aminooxy- und Aminothiocarbene ^[36] von ALDER sowie die vor wenigen Jahren gefundenen Aminoarylcarbene ^[37] von BERTRAND.

Nucleophile Carbene sind nicht nur strukturell interessante Verbindungen, sie werden heute in vielfältiger Weise in Reaktionen eingesetzt. Ihre Hauptverwendung haben sie als Liganden in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen gefunden. So sind heute SUZUKI-Reaktionen^[38], Ringerweiterungen^[39, 40] reduktive Cyclisierungen^[41], Lebendpolymerisationen^[42], intramolekulare Insertionsreaktionen^[43], und auch die Bildung von 1,4-Diketonen und α -Aminoketonen^[44] durch Carbenliganden bekannt. Polymere Carben-Metall-Komplexe wurden erst kürzlich vorgestellt^[45]. Eine Übersicht bietet über dieses Thema ein Review von BOURISSOU^[46]. In jüngster Zeit wurden oxidative Veresterungen^[47, 48], Cyanosilylierungen^[49] und die Bildung von Spiro- γ -butyrolactonen^[50] unter Katalyse von NHCs (Nucleophilic Heterocyclic Carbenes) gefunden.

1.3 Zielsetzung und Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen neue Indazoliumcarboxylate als typische Vertreter der Klasse der PCCMB mit verschiedenen Funktionen hergestellt werden. Die Verbindungen sollen nach ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften durch geeignete Untersuchungsmethoden und Abfangreaktionen untersucht werden. Sie ermöglichen einen Zugang zu nucleophilen Carbenen, der nicht auf Deprotonierung oder Reduktion von Thionen mit Kalium basiert. Diese entstehenden nucleophilen Carbene sollen nach verschiedenen Aspekten bezüglich ihrer Reaktivität untersucht werden.

2 Indazole in der Natur

Indazol ist eine in der Natur nur sehr selten anzutreffende Verbindung ^[2]. Heutzutage sind nur vier Naturstoffe bekannt, die einen Indazolring enthalten. Dabei handelt es sich um das Alkaloid Nigeglanin **22** aus *Nigellia glandurifera* ^[51], Nigellicin **12**, Nigellidin **23** ^[52] und das O-Sulfit des Nigellidins **24** ^[53], die alle aus *Nigella sativa* isoliert wurden. Die Pflanze *Nigella sativa* hat ihre Herkunft aus Süd-West-Asien und heißt auf deutsch Schwarzkümmel. Sie wird im Neuen Testament ^[54] erwähnt.

Die Struktur der Alkaloide wurde durch Einkristallanalyse bewiesen. Darin konnte gezeigt werden, dass eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoff der Carboxygruppe und der Hydroxygruppe von Nigellicin **12** existiert. Dieses Alkaloid gehört zur Klasse der heterocyclischen mesomeren Betaine (MB) und kann durch dipolare kanonische Strukturen, bei denen die positive und negative Ladung im π -Elektronensystem delokalisiert sind, formuliert werden. Genauer gesagt gehört das Nigellicin der Klasse der pseudokreuzkonjugierten mesomeren Betaine (PCCMBs) an. Die Folgerungen über Bioaktivität, physikalische und chemische Eigenschaften dieser Verbindungsklasse wurden vor Kurzem veröffentlicht ^[8]. Das Alkaloid Nigeglanin **22** wurde aus einem Extrakt aus *Nigella glandulifera* ^[55] isoliert. Das Nigeglanin **22** und Nigellidin **23** (*Nigella sativa*) ^[56] können sowohl durch zwitterionische als auch durch neutrale kanonische Formen dargestellt werden (Abbildung 2.1).

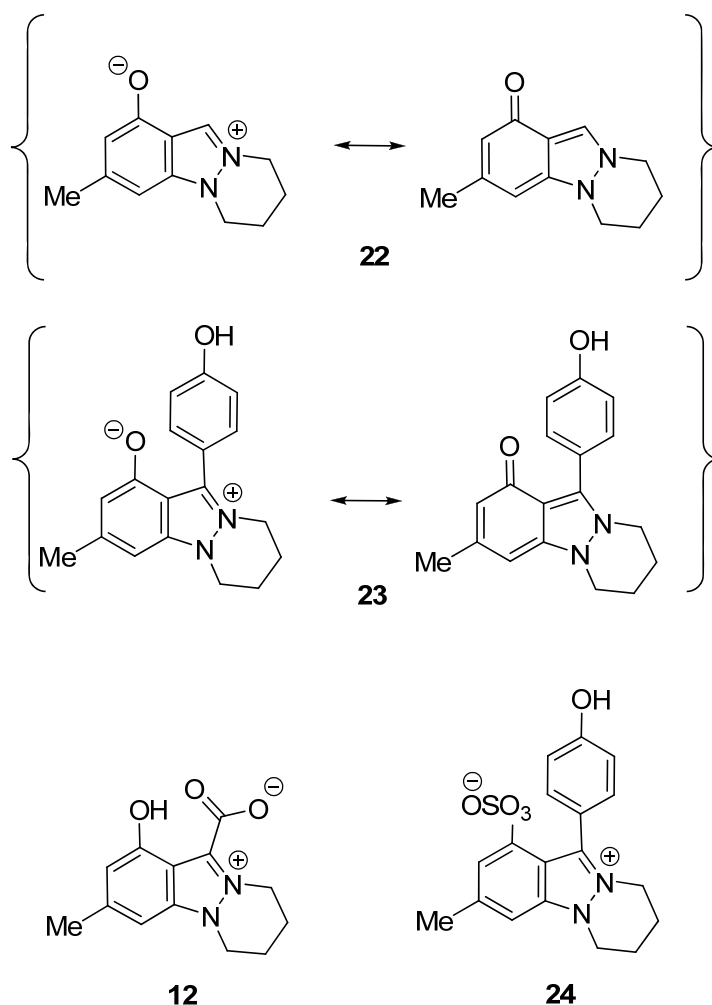
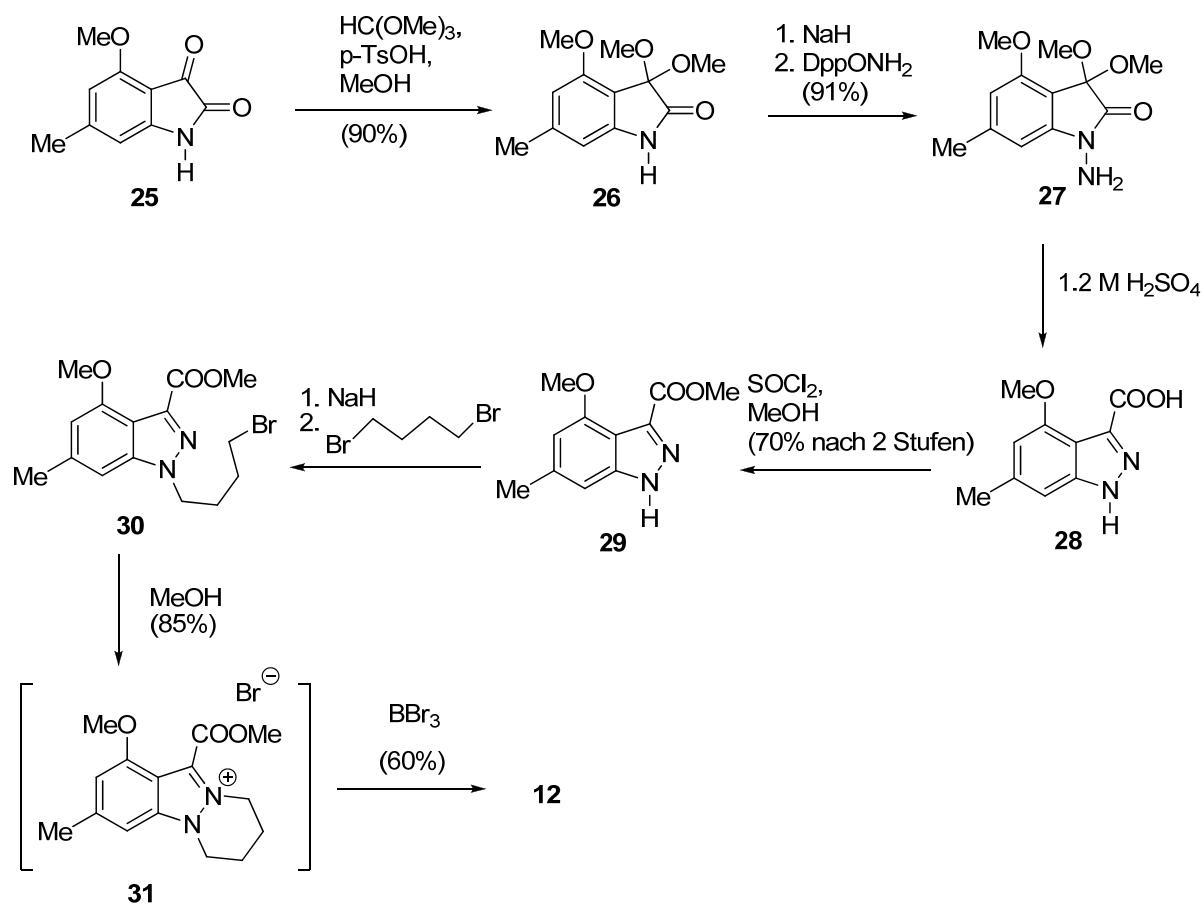


Abbildung 2.1: *Natürliche Alkaloide Nigellicin 12, Nigeglanin 22, Nigellidin 23 und das O-Sulfit des Nigellidins 24*

Die vollständige Synthese von **12** wird durch die Transformation des Isatins in das Betain realisiert (Abbildung 2.2). So wird das Dimethylacetal **27** durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und nachfolgender Reaktion mit *O*-(Diphenylphosphinyl)hydroxylamin (DppONH₂) zu Isatin **27** umgewandelt. Die nächste Transformation zu **28** erfolgt durch Einwirkung von Schwefelsäure. Veresterung, Alkylierung, Verseifung und Demethylierung schließen die Synthese ab.

Abbildung 2.2: Totalsynthese des Nigellidins **12**

Erhitzen von **30** in wässrigem Aceton führt zur Bildung des Decarboxylierungsprodukts **32**. Bei der Wechselwirkung des **32** mit BBr_3 konnte Nigeglandinhydrobromid **22xHBr** dargestellt werden. Die Autoren berichten, dass die ^1H , ^{13}C und HMBC-NMR spektroskopischen Daten mit dem natürlichen Alkaloiddihydrat identisch sind, wohingegen UV- und IR-Untersuchungen unterschiedliche Ergebnisse liefern, was mit Hilfe des Gegenioneneffekts erklärt wurde.

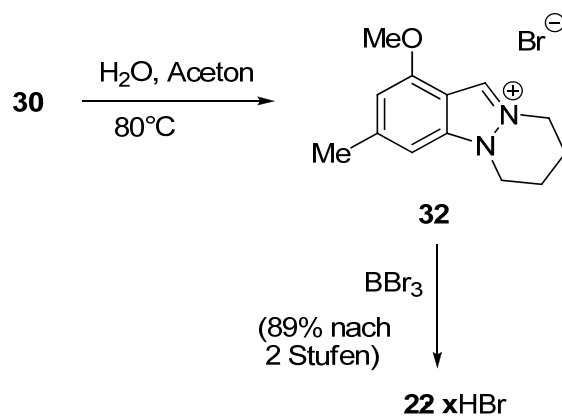


Abbildung 2.3: *Synthese von Nigeglanin*

Eine palladiumkatalysierte Reaktion ist der Grund für eine andere vollständige Synthese des *Nigellicins* **12**. Dieses Material wurde vor kurzem veröffentlicht (Abbildung 2.4).

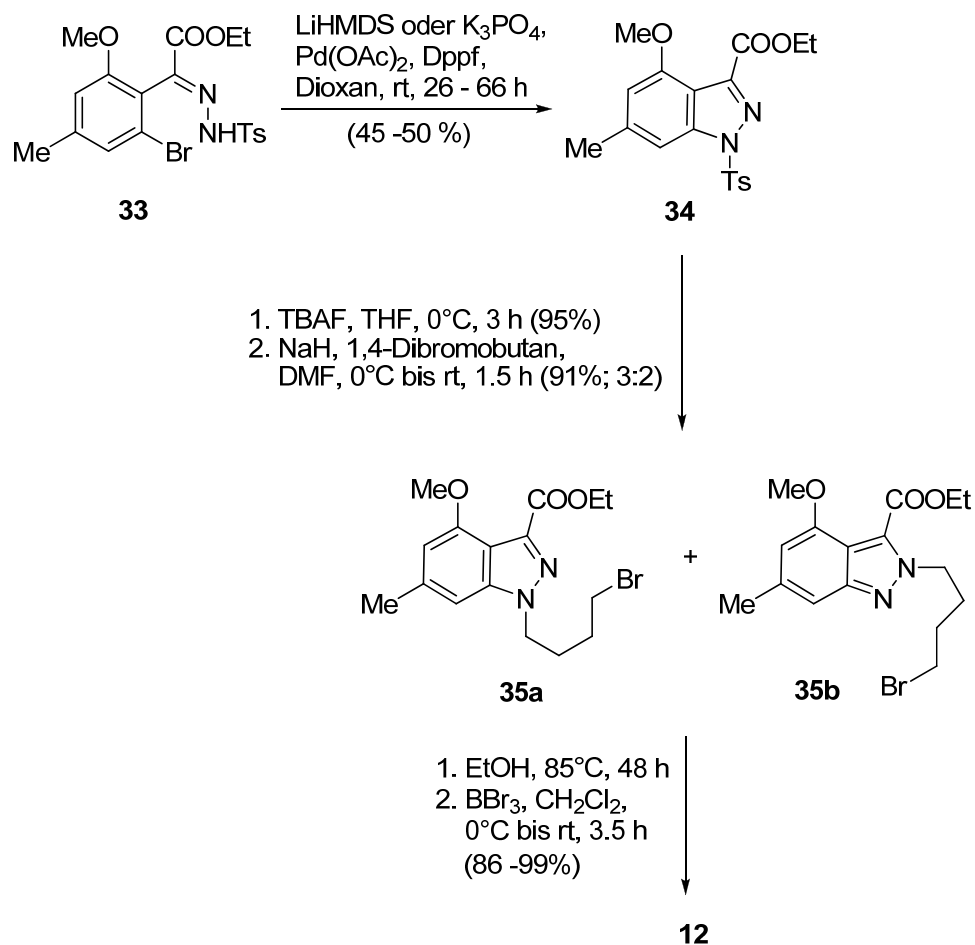


Abbildung 2.4: Palladium-katalysierte Synthese von Nigellicin **12**

Nach der Entfernung der Schutzgruppe in **34** (Abbildung 2.4) erfolgt die Alkylierung. Dabei entsteht ein Gemisch aus 1- und 2-substituiertem Indazol **35a,b**, das nach Ringschluß, Verseifung und Demethylierung das Nigellicin **12** bildet^[57].

3 Bioaktivität und Entwicklungen von Indazol-Wirkstoffen

Das Indazolsystem ist ein Bauteil für eine sehr große Anzahl von bioaktiven Verbindungen. Einige pharmakologische Ergebnisse sind im Review von CERECETTO, GERPE, GONZALEZ et. al ^[58] vorgestellt. Die Molekularstruktur und elektrostatische Verteilung spielen eine entscheidende Rolle in den Prozessen von Enzymen und Rezeptoren. Durch Änderung der Struktur können somit Veränderungen an diesen Prozessen entstehen und damit der Weg zu neuartigen Heilmitteln eröffnet werden. ^[59]

Unsubstituiertes Indazol wird als Ligand bei Metallkomplexen genutzt. So korreliert die Krebsinhibierung und Redoxaktivität des antineoplastischen Agents, des Rutheniumkomplexes mit Indazol ^[60, 61], zwischen „in vitro“ Aktivität und Reduktionspotential ^[62]. Ein Beispiel ist der wasserlösliche anionische Komplex **36** (Abbildung 3.1), in dem sich das Indazol in der trans-Stellung befindet und über N(2) mit dem Ruthenium verbunden ist ^[63].

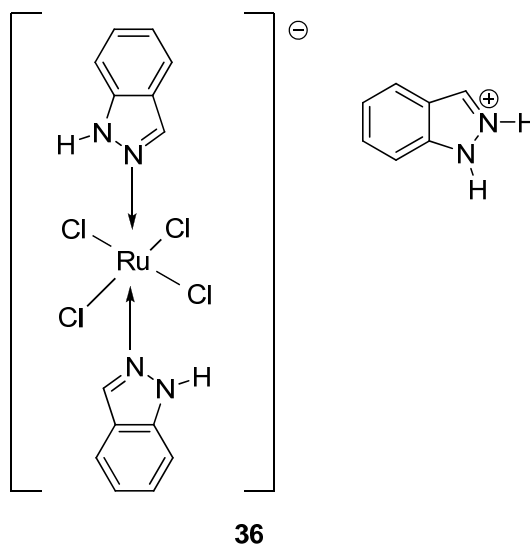


Abbildung 3.1: Unsubstituiertes Indazol als Ligand

Interessante Wirkstoffe sind auch die weniger untersuchten N(1)-monosubstituierten Indazole, Untersuchungen dazu sind im letzten Jahrzehnt durchgeführt worden. Als Beispiele sind die Indazole **37**, **38** (Abbildung 3.2) gezeigt, die als Antimykotika und Fluconazol-Analoge wirken ^[64].

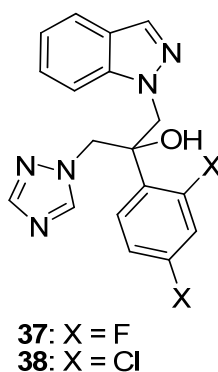


Abbildung 3.2: *N(1)*-monosubstituierende Indazole als biologisch interessante Verbindungen

Der selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonist Granisteron **41** wurde für die Verhinderung von Seekrankheit und Übelkeit während chemotherapeutischer Behandlung verwendet.

Im Gegensatz dazu werden N(1) – C(3) – monosubstituierte Indazole breit als Wirkstoffe untersucht (Abbildung 3.3). Die Verbindung **39** ist als 5-HT₄ Rezeptorantagonist untersucht worden ^[65], Iodobenzolderivate **40** haben gute antimykotische Aktivität gezeigt ^[66], und die Derivate **41** werden als β_3 -Adrenorezeptoragonisten und als potentielle Heilmittel bei Diabetes von Typ II untersucht ^[67]. Indazole **42** sind interessant als Dopamin-D2-Rezeptorantagonisten ^[68], und **43** wird als Inhibitor von VEGFR-2 und der Cyclin-abhängige Kinase 1 „Cyclin Dependent Kinase 1“ (CDK-1) untersucht ^[69].

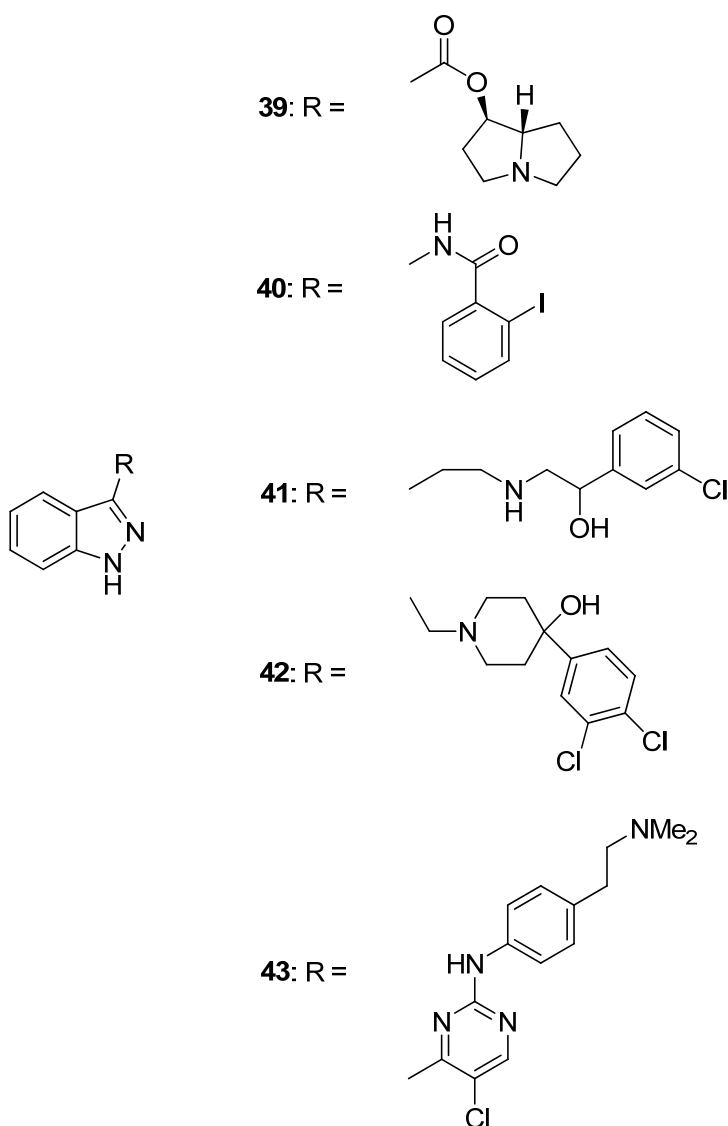
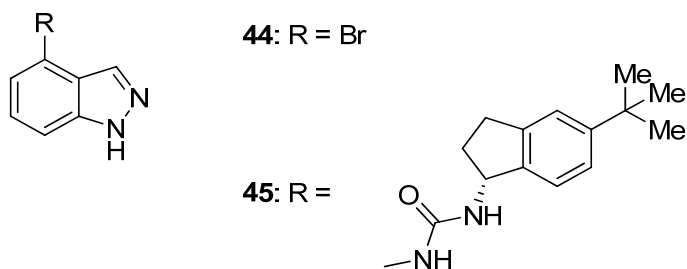
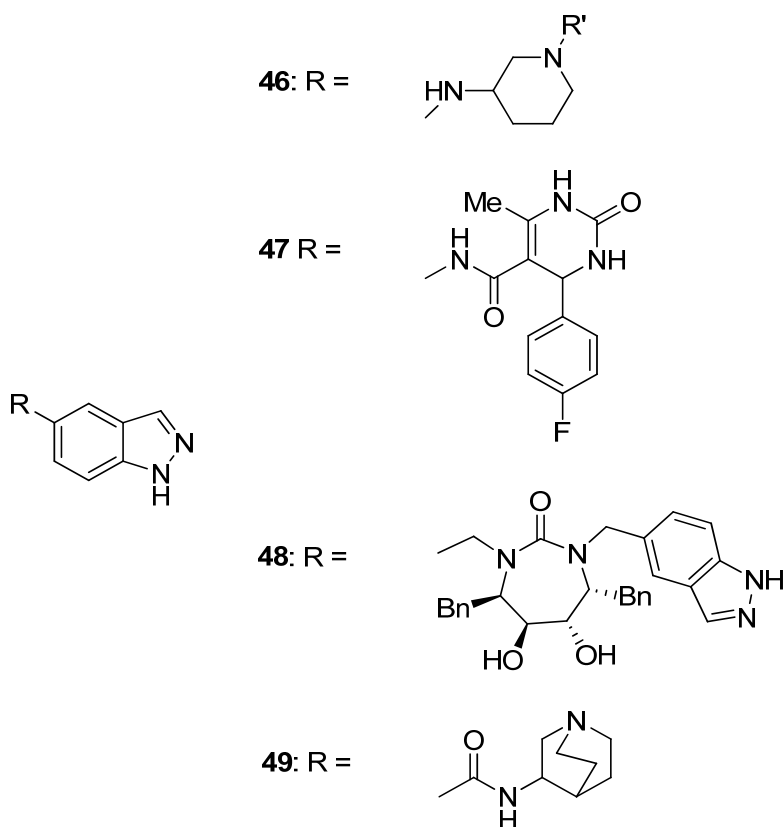


Abbildung 3.3: C(3)-substituierte Indazole

Durch das Brom in der C(4)-Position besitzt die Verbindung **44** fast die gleiche Aktivität wie die Referenzverbindung 7-Nitroindazol, der Inhibitor der NO-Synthase. 4-Nitroindazol stellte sich auch als starker NOS-Inhibitor heraus^[70]. ABT-102 **45** wurde als Vanilloidrezeptorantagonist (VR 1) identifiziert und wird zur Zeit in klinischen Untersuchungen für die Behandlung des chronischen Schmerzsyndroms getestet^[71].

Abbildung 3.4: *C(4)-monosubstituierte Indazole*

3-Aminopiperidinyl-substituierte Indazole **46** – **49** (Abbildung 3.5) stellten sich als C(5)-monosubstituierte Indazole mit potentieller Bioaktivität heraus und wurden als Rho-Kinase-Inhibitoren untersucht ^[72]. Ein weiteres Beispiel für Rho-Kinase-Inhibitoren ist die Verbindung **47** ^[73]. Als weitere Beispiele für C(5)-monosubstituierte Indazole kann man **48** ^[74] als A7 Nikotinacetylcholinrezeptoragonisten und **49** ^[75] als anti-HIV-Proteaseinhibitoren nennen.

Abbildung 3.5: *C(5)-monosubstituierende Indazole*

6-Anilinoindazole wurden vor kurzem als c-Jun-N-Terminalkinase-3-inhibitoren vorgeschlagen ^[76]. Einiges Interesse in der Pharmakologie zieht auch die Verbindung **50** (Abbildung 3.6) ^[77] auf sich.

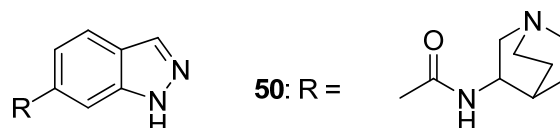


Abbildung 3.6: *Beispiel eines C(6)-monosubstituierten Indazols*

C(7)-substituierte Indazole sind die Verbindungen **51** und **52**. 7-Methoxyindazol **51** ^[78] ist ebenso wie 7-Nitroindazol **52** ^[79, 80, 81, 82, 83] ein NO-Synthase-Inhibitor.

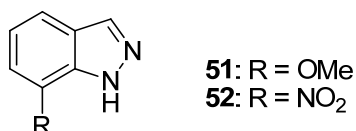


Abbildung 3.7: *C(7)-monosubstituierte Indazole*

Wir haben in dieser Arbeit nur einige Beispiele von monosubstituierten Indazolen vorgestellt, die das wachsende Interesse an dieser Verbindungsklasse verdeutlichen sollen. Das Thema der Bioaktivität von Indazolen ist sehr breit und kann als selbständiges Review geschrieben werden. Ausführlicheres kann man über die biologische Aktivität im Übersichtartikel von SCHMIDT, BEUTLER und SNOVDOVYCH ^[84] erfahren.

4 Darstellung der PCCMBs

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten mesomeren Betaine sind teilweise bekannte Verbindungen, so wurde das Indazoliumcarboxylat bereits von MERKEL in unserer Arbeitsgruppe dargestellt ^[85, 86]. Andere Indazolcarboxylate wurden analog dazu hergestellt, wobei die Synthesen in einigen Punkten modifiziert werden mussten. 1,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1*H*-indazolium-3-carboxylat ^[87] **57** wurde aus Ethyl-5-amino-1*H*-indazol-3-carboxylat **56** dargestellt. Die Estersynthese wurde mit 5-Aminoindazol-3-carbonsäure **55** begonnen, die durch Reduktion von 5-Nitroindazol-3-carbonsäure **54** mit Eisen-(II)-sulfat dargestellt wurde. Bei der Reduktion kommt es zu einer starken Adsorption des Produktes auf dem Eisenschlamm. Durch eine zusätzliche Extraktion der Säure aus der verdünnten Lösung mit Natronlauge konnten die Ausbeuteverluste minimiert werden. Die Nitroindazolcarbonsäure wurde durch Nitrieren der Indazol-3-carbonsäure **53** mit Nitriersäure unter milden Bedingungen dargestellt. Durch die geringe Löslichkeit der Säure muss eine große Menge an Schwefelsäure als Lösungsmittel für die Nitrierung genutzt werden.

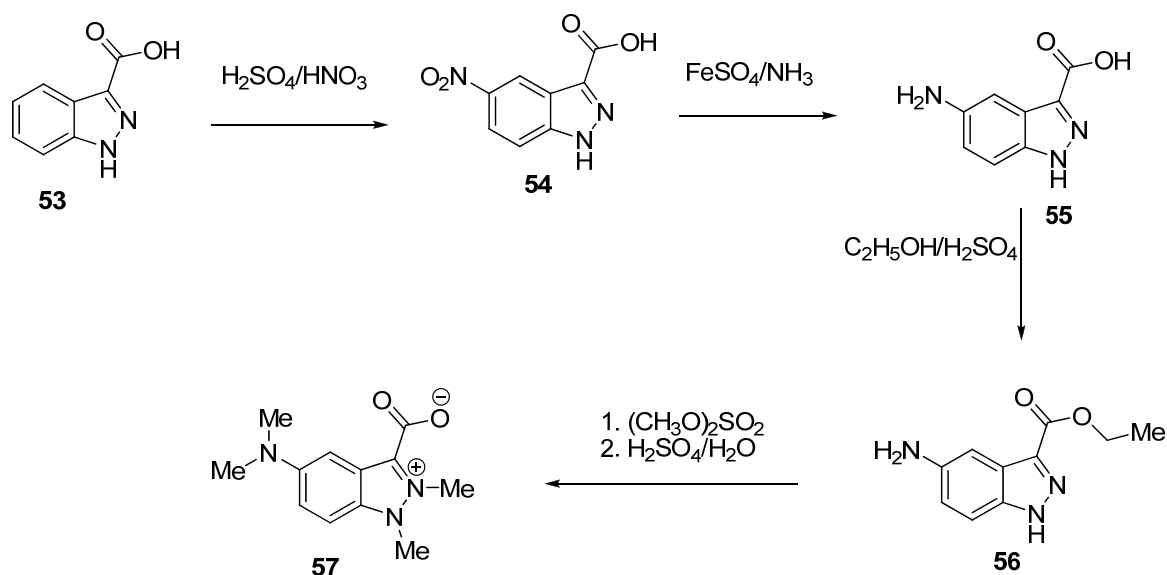


Abbildung 4.1: Darstellung von 1,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1*H*-indazolium-3-carboxylat **57**

Die 5-Fluor- und 5-Chlorindazol-3-carbonsäuren **62-63** wurden aus den entsprechenden Isatinen (Abbildung 4.2) durch Diazotierung und Reduktion mit Zinn(II)chlorid nach bekannten Vorschriften ^[88, 89, 90] dargestellt.

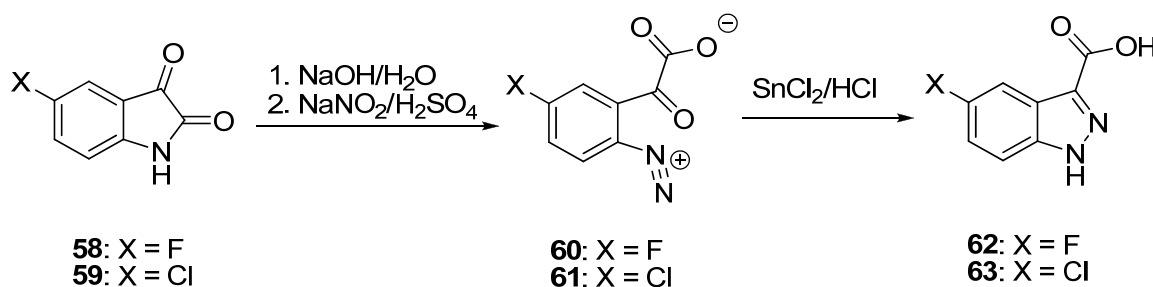


Abbildung 4.2: Synthese von 5-Fluor- und 5-Chlorindazol-3-carbonsäuren

5-Bromindazol-3-carbonsäure **64** wurde durch Bromierung von Indazol-3-carbonsäure **53** mit Brom in Essigsäure dargestellt ^[91]. In wasserfreier Essigsäure ^[92] konnte von uns nur eine sehr geringe Reaktionsgeschwindigkeit beobachten werden. Durch Hinzufügen von katalytischen Mengen Wasser konnte die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich erhöht werden.

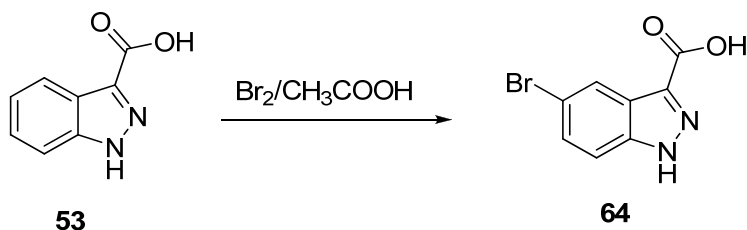


Abbildung 4.3: Darstellung der 5-Brom-1H-indazol-3-carbonsäure **64**

5-Iodindazol-3-carbonsäure **65** ^[93] wurde aus **55** durch eine Sandmeier-Reaktion dargestellt.

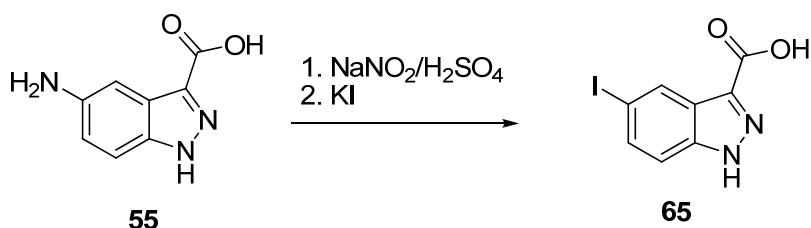


Abbildung 4.4: Darstellung der 5-Iod-1H-indazol-3-carbonsäure **65**

Die Estersynthesen der Indazol-3-carbonsäuren gaben keine Schwierigkeiten und wurden nach der allgemeinen Methode in Anwesenheit von Schwefelsäure durchgeführt. Die nächste Synthesestufe ist eine Methylierung des Ethyl- oder Methylindazoliumcarboxylats mit Dimethylsulfat oder Methyltrifluormethylsulfonat. Das Zwischenprodukt Carboxyethyl-1,2-dimethyl-1H-indazoliumsulfat oder –triflat ist isolierbar. Bei der Darstellung des Betains wurde das entsprechende Salz jedoch ohne vorherige Isolierung hydrolysiert. Die Hydrolyse wurde praktisch mit der gleichen Ausbeute mit 50%iger Schwefelsäure unter Rückfluß oder 1 N KOH-Lösung in Methanol bei Raumtemperatur realisiert.

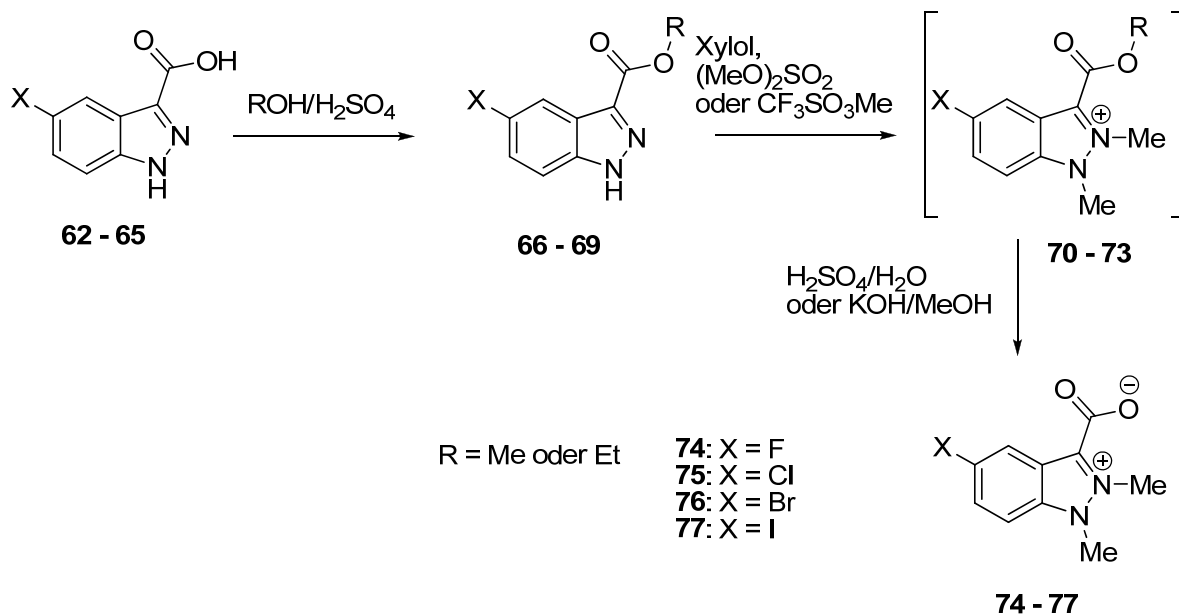


Abbildung 4.5: Darstellung der 5-Halogen-1,2-dimethyl-1H-indazolium-3-carboxylate **74 – 77**

Wie vorher berichtet ^[88], läuft die Methylierung des Ethyl-1*H*-indazol-3-carboxylats erfolgreich in Xylol unter Rückfluß und in Anwesenheit von Nitrobenzol. Von uns wurde der Versuch unternommen, diese Reaktion in Nitromethan durchzuführen. In der Kombination mit nachfolgender basischer Hydrolyse gibt diese Methode etwas bessere Ausbeuten als die, die in die Literatur beschrieben ist. Allerdings erhält man ein stärker verunreinigtes Produkt, wodurch eine gründlichere Reinigung erfolgen muss. Mit Blick auf die potentielle Gefahr des Nitromethans hat sich diese Methode ohne Vorteil für die Synthese des Indazoliumcarboxylates herausgestellt, wenngleich sie sich als tauglich erwiesen hat.

1-Decyl-2-methylcarboxylat **81** (Abbildung 4.6) wurde durch Alkylierung von **78** zunächst mit dem Decyliodid in Anwesenheit von Kalium-*tert*-butoxid in THF und dann mit Dimethylsulfat in Xylol unter Rückfluß dargestellt. Als abschliessende Stufe wurde sauer hydrolysiert.

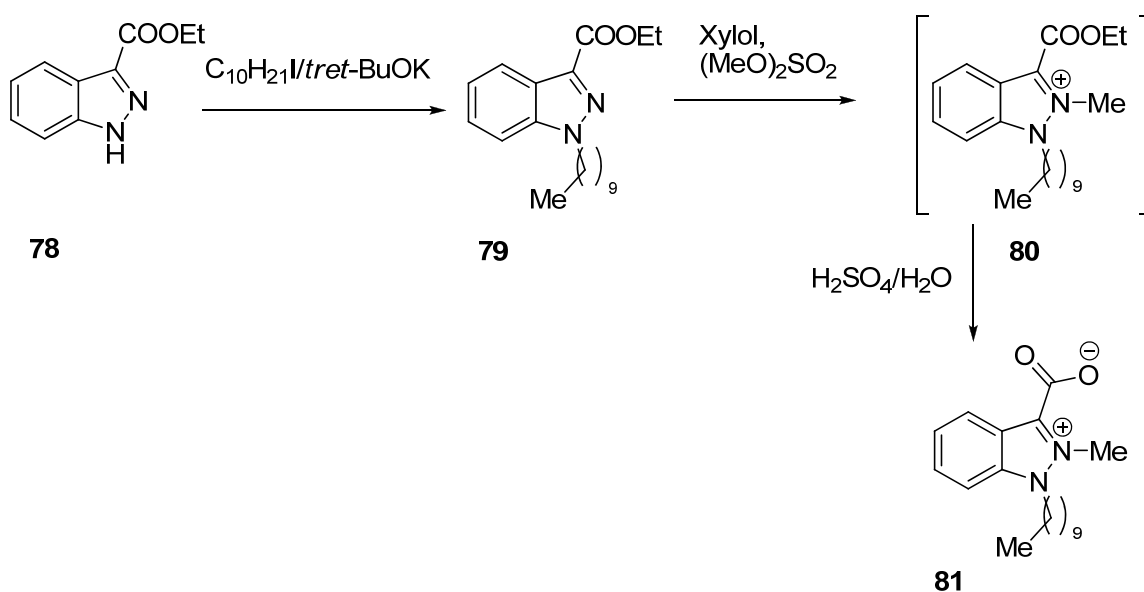


Abbildung 4.6: Darstellung von 1-Decyl-2-methyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat **81**

Um das Substitutionsmuster der Betaine zu erweitern wurde von uns der Versuch zur Darstellung von 5-Nitro-1,2-dimethyl-1*H*-indazol-3-carboxylat aus 5-Nitroindazolcarbonsäure gemacht. 3-Ethylcarboxy-5-nitro-1,2-dimethyl-1*H*-indazoliumtriflat **82** wurde nach der allgemeinen Vorschrift dargestellt. Es ist ein stabiler kristalliner gelber Stoff, gut löslich in

polaren Lösungsmitteln. Alle weiteren Versuche, **82** zu hydrolysieren, erbrachten jedoch nicht das entsprechende Carboxylat. Bei den sauren und basischen Hydrolysen wurden mehrere Verbindungen gebildet, die schwer trennbar sind und nicht weiter analysierbar waren.

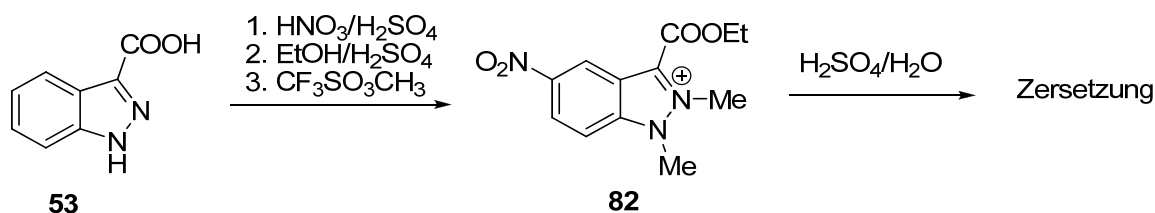


Abbildung 4.7: Versuch, das 5-Nitroindazoliumcarboxylat zu bekommen

Betaine mit Ketoalkylgruppen in der N(1)- oder N(2)-Position sind nach bisherigen Untersuchungen nicht zugänglich. Bei der Alkylierung des Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1*H*-indazol-3-carboxylats **84** konnte nur die Verbindung **85** in geringer Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 4.8), wobei die Acetophenyl-Gruppe komplett abgespalten wurde.

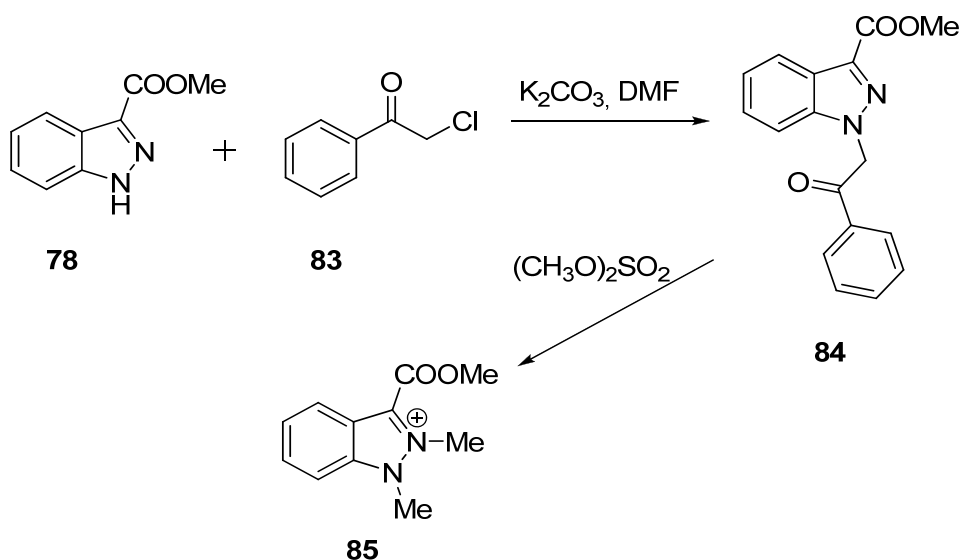


Abbildung 4.8: Versuch einer Alkylierung von Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat **84**.

Der Versuch, das Keton durch 1,3-Dioxolanbildung **88** zu schützen⁹⁴, ergab auch keine Verbesserung. Die Ketokomponente wurde wieder abgebaut.

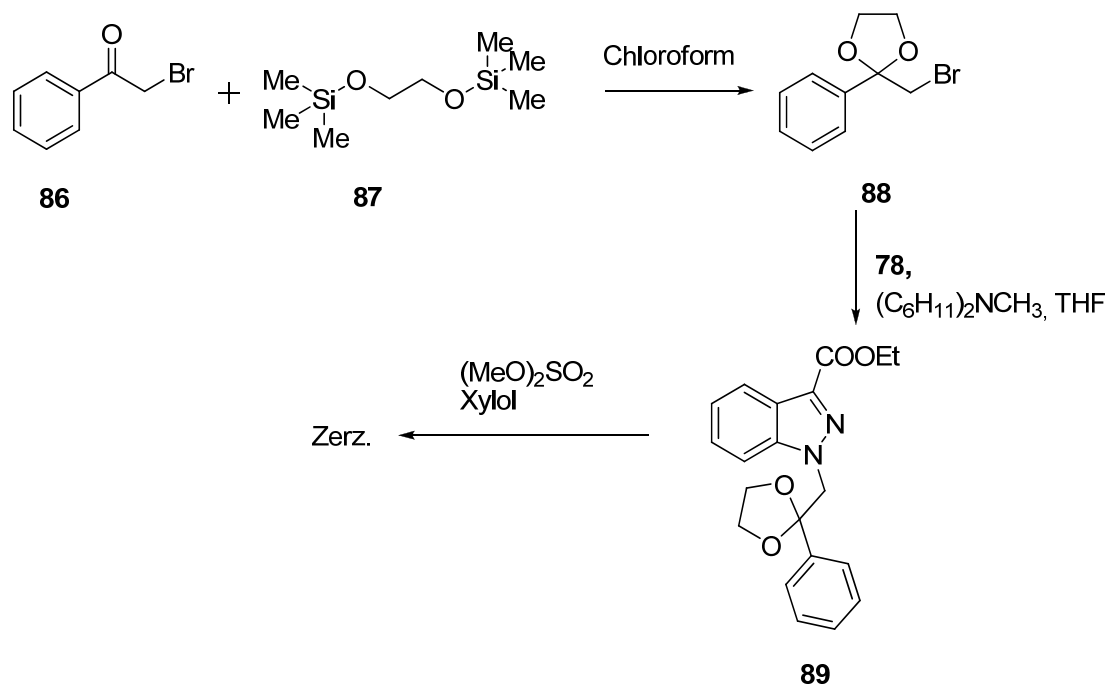
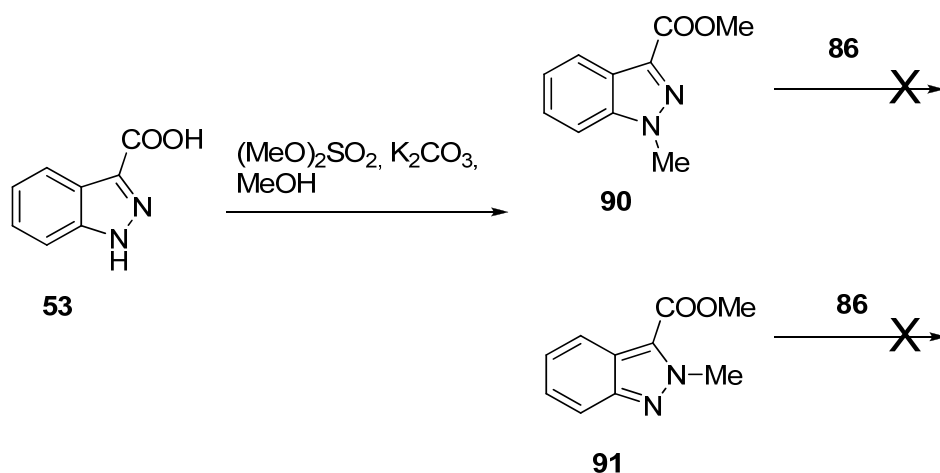


Abbildung 4.9: Versuch einer Methylierung von Ethyl-1-((2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1H-indazol-3-carboxylat **89**

Bei der Verwendung von mildereren Bedingungen oder anderen Alkylierungsmitteln (Methyliodid, Trimethyloxoniumtetrafluorborat) konnte keine Reaktion beobachtet werden. Bei der umgekehrten Alkylierung, zunächst Methylierung und dann Alkylierung mit Bromacetophenon **86** konnte selbst vielfältige Variation der Reaktionsbedingungen keine Reaktion ermöglichen (Abbildung 4.10).

Abbildung 4.10: Alkylierung mit Bromacetophenon **86**

Eine ähnliche Situation ergab sich bei der Verwendung von 4-Iod-1-phenylbutan-1-on **92**. Zunächst wurden Ethyl-1-(4-oxo-4-phenylbutyl)-1H-indazol-3-carboxylat **93** und Ethyl-1-(4-oxo-4-phenylbutyl)-1H-indazol-3-carboxylat **94** durch die Reaktion zwischen **78** und 4-Iod-1-phenylbutan-1-on **92** in Anwesenheit von Base dargestellt.

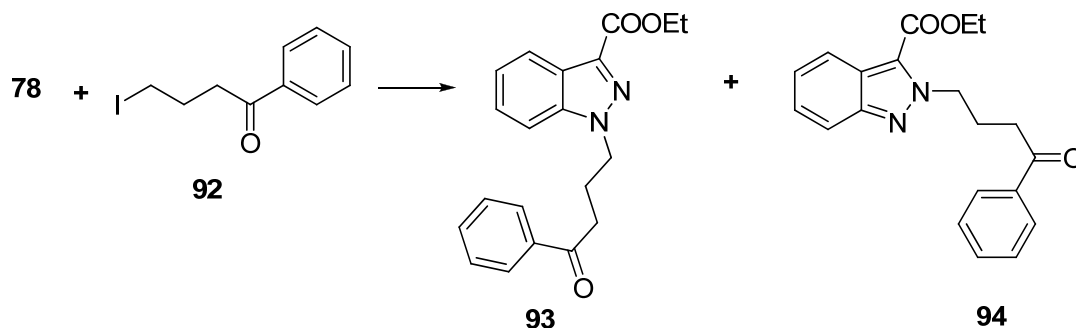


Abbildung 4.11: Darstellung von 4-Oxo-4-phenylbutanderivaten des Ethylesters der Indazol-3-carbonsäure

Alkylierung von **93** und **94** mit Dimethylsulfat bringt nur eine untrennbare Mischung. Bei der umgekehrten Alkylierung, zunächst Methylierung und dann Alkylierung mit 4-Iod-1-phenylbutan-1-on **92** konnte selbst vielfältige Variation der Reaktionsbedingungen keine Reaktion ermöglichen.

Die Synthese der $N\text{-CF}_3$ -Derivate durch Methylthiocarbothionyl **95** stellte sich als wenig geeignet heraus, weil bei der Bromierung das besonders labile, wasserempfindliche

Tribrommethylderivat **96** gebildet wurde. Die Zwischenverbindung wurde schneller zersetzt, als die Fluorsubstitution abgelaufen ist. Hauptursache dafür dürften vorhandene Wasserspuren sein. Das Ethyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat **78** wurde in quantitativer Ausbeute zurückgewonnen.

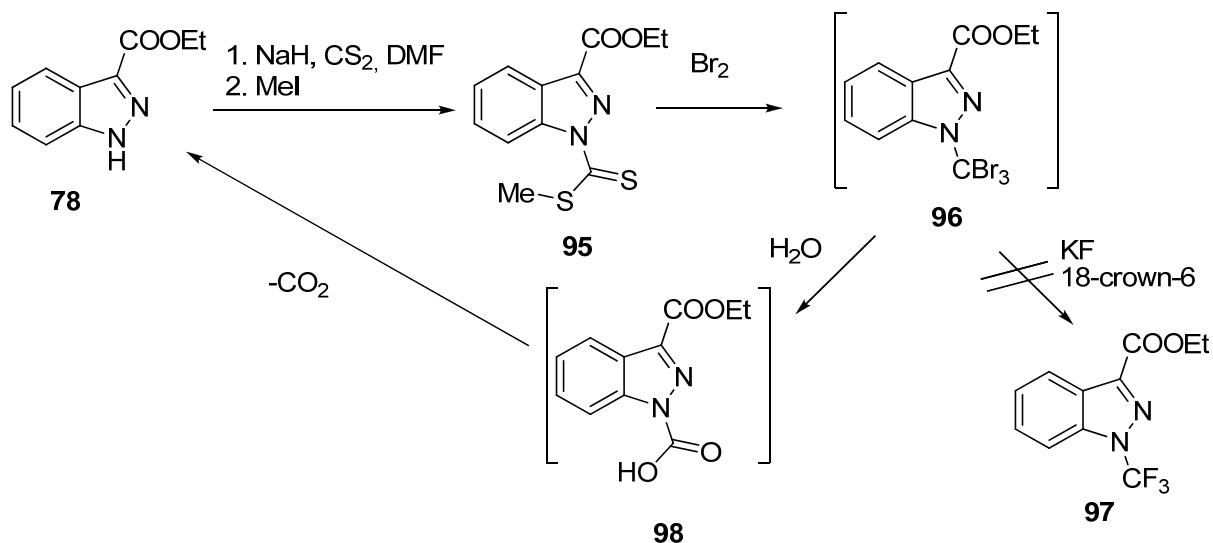


Abbildung 4.12: Darstellung von *N*-CF₃-Indazoliumderivat **97**

Das Methyl-3-(5-hydroxynonan-5-yl)-1*H*-indazol-1-carbothionyl **99** wurde als Nebenprodukt bei der Verwendung von Butyllithium als Base mit guter Ausbeute dargestellt.

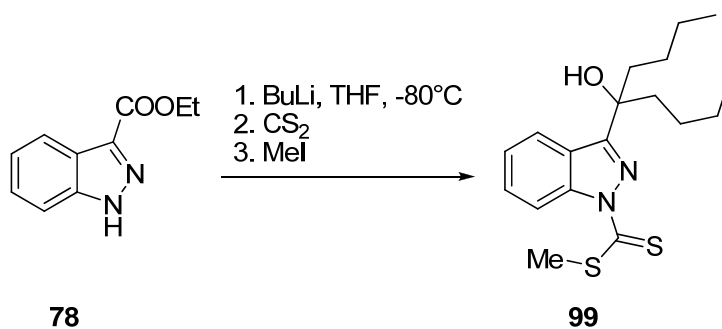


Abbildung 4.13: Darstellung von Methyl-3-(5-hydroxynonan-5-yl)-1*H*-indazol-1-carbothioat **99**

Die Oxidation mit den Verbindungen von TBAF* n F₂ –Typ wurde wegen des hohen Preises und der besonderen Aggressivität nicht durchgeführt. In der Literatur sind auch andere Varianten, zum Beispiel die Synthese von *N*-CF₂Br-Derivaten mit Substitution mittels SbF₅ beschrieben. Da das Thema dieser Dissertation aber nicht aus der fluororganischen Chemie entstammte, wurden diese Ideen verworfen.

5 Reaktionen der PCCMBs

5.1 Addukte mit Schwefel und Phenylisocyanaten

Die thermische Decarboxylierung der Indazol-3-carboxylate ermöglicht eine ganze Fülle an Folgereaktionen. Während im Feststoff Temperaturen um 140 °C für die CO₂-Abspaltung notwendig sind, können Reaktionen in Toluol bereits bei RT stattfinden. Das durch die Decarboxylierung gebildete Carben lässt sich ähnlich wie Arduengo-Carbene durch zwei mesomeren Strukturen beschreiben: Eine neutrale Elektronensextett-Struktur und eine dipolare All-Oktett-Struktur.

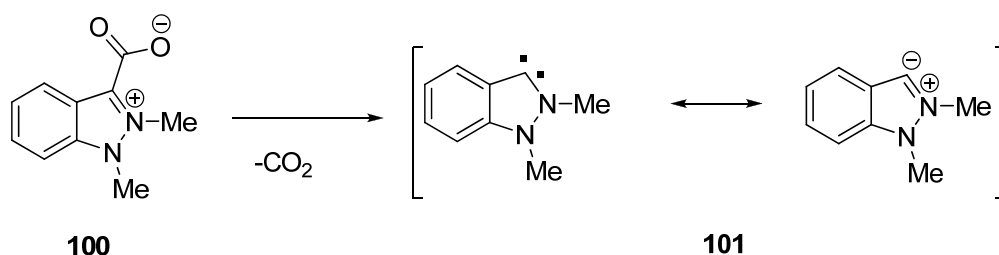
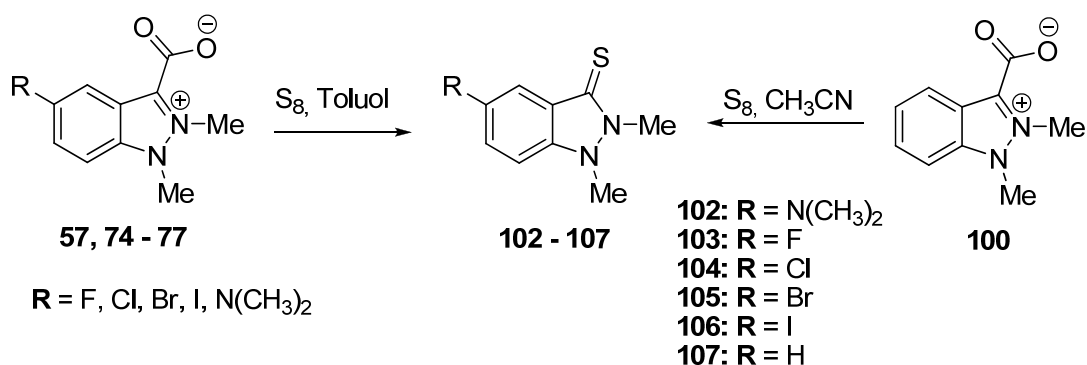
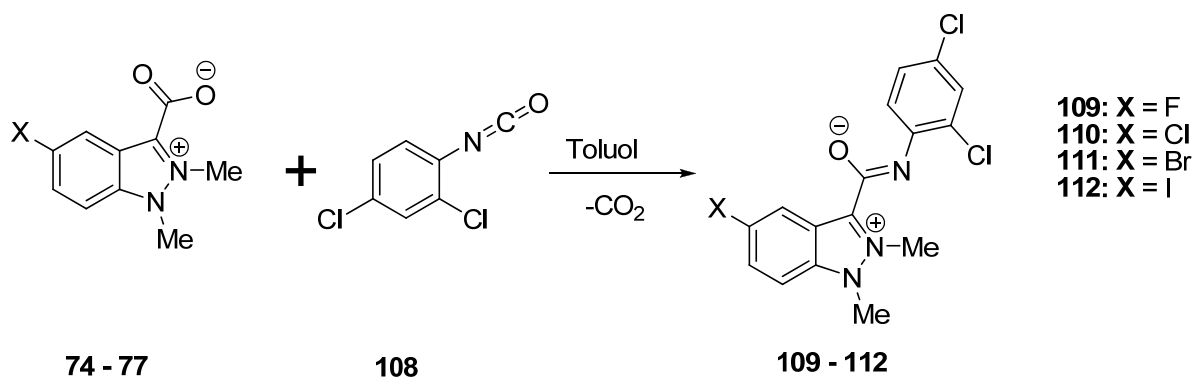


Abbildung 5.1: Decarboxylierung von 1,2-Dimethyl-1H-indazolium-3-carboxylat **100**

Das Carben kann verschiedenartige Abfangreaktionen erleiden. Als erstes ist die Reaktion mit elementarem Schwefel zu Indazolthionen zu nennen^[84]. Wir haben für diese Reaktion die Betaine **57**, **74** – **77** unter den gleichen Bedingungen eingesetzt, wobei die entsprechenden Indazolthione **102** – **106** in sehr guten Ausbeuten erhalten wurden. Interessant ist, dass bei der Durchführung der Reaktion in Acetonitril aus **100** das Indazolthion **107** mit quantitativer Ausbeute erhältlich ist (Abbildung 5.2).

Abbildung 5.2: Darstellung von Indazolium-3-thionen **99-104**

Die nächste Reaktion, die mit den C-5-substituierten Betainen untersucht wurde, ist die Reaktion mit 2,4-Dichlorphenylisocyanaten, die zu den Amidaten **109 – 110** führt.

Abbildung 5.3: Darstellung von Amidaten **109 – 112** aus 2,4-Dichlorisocyanat **108**

Zur weiteren Prüfung wurde die Reaktion zwischen 5-Iodbetain **77** und 3,5-Dichlorphenylisocyanat **113** durchgeführt. Das entsprechende Amidat **114** wurde mit 83 % Ausbeute dargestellt.

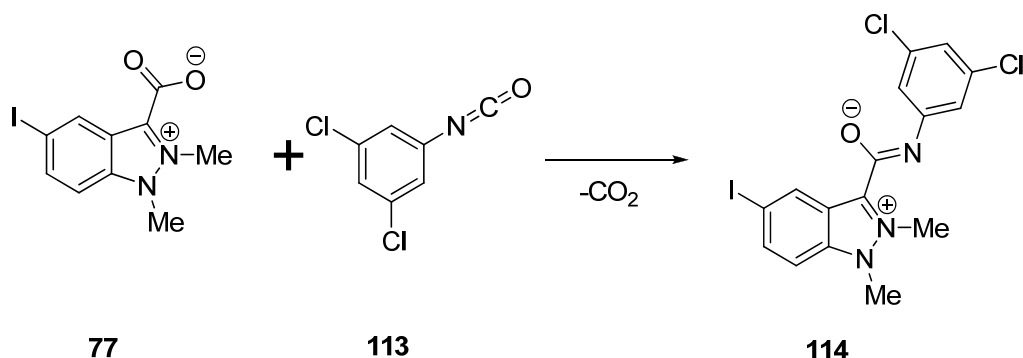


Abbildung 5.4: Testreaktion von 5-Iodbetain **77** mit 3,5-Dichlorisocyanat **113**

Zur Reaktionsfähigkeit der halogenierten Betaine kann man sagen, dass sie sich auf dem Niveau des unsubstituierten Betains befinden ^[86, 91].

Um zu überprüfen, ob die Abspaltung von Heterokumulenen ein typisches Charakteristikum pseudokreuzkonjugierter MB ist, wurden die Amidate **109 - 112**, die ihrerseits PCCMB sind, mit Schwefel in Toluol umgesetzt. Hierbei bilden sich die Thione **103 - 106**.

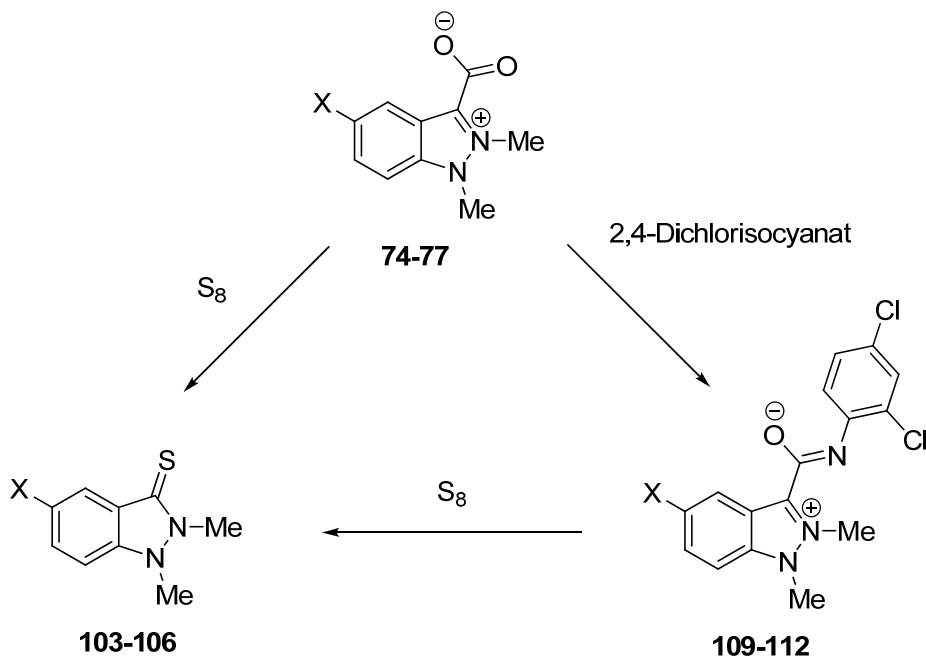


Abbildung 5.5: Vergleichbares Charakteristikum der Betaine **74-77** und Amidate **109-112** als PCCMB

Aber nicht in allen Fällen konnte eine erfolgreiche Reaktion durchgeführt werden. Es bildet sich das Amidat **115** nicht. Bei der direkten Umsetzung des Betains **57** mit Isocyanat **113** wurde nur Harzbildung beobachtet. Über den Umweg des Säurechlorids **116** ^[86] konnte ein Addukt dargestellt werden. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um das Amid **117**, bei dessen Trennung aus der Mutterlösung in wenigen Minuten spontane Zersetzung beobachtet wurde. Unverzögliche ESIMS-Messung hat die Anwesenheit des Amids **117** bestätigt (Abbildung 5.6). Eine Isolierung des Amids **117** gelang jedoch nicht.

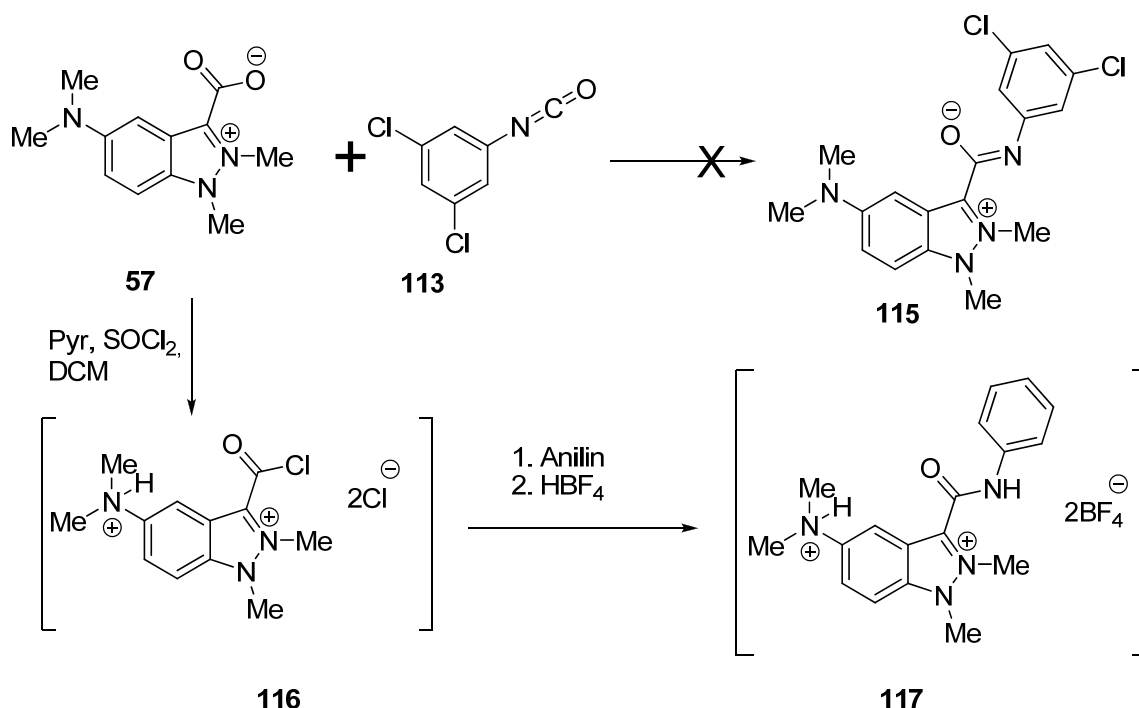


Abbildung 5.6: Darstellung von Amid **117**

Es ist schwer zu erklären, warum die Amide und Amidate so instabil sind. Eine Möglichkeit ist die Protonierung der Aminogruppe, wodurch ein starker Elektronenakzeptor ähnlich einer Nitrogruppe gebildet wird. Wie zuvor gezeigt konnte auch das 5-Nitrobetain nicht dargestellt werden.

5.2 Addukte mit Ketonen

Überraschend zeigte sich, dass bei der Erwärmung des Betains in Aceton ein 1:1-Addukt gebildet wurde ^[85]. Diese Arbeitsvorschrift wurde von uns gründlich bearbeitet und auf andere Ketone angewendet. So konnte gezeigt werden, dass manche Ketone auch ohne Lösungsmittel mit Betain **100** die 1:1-Addukte bei 60 °C bilden.

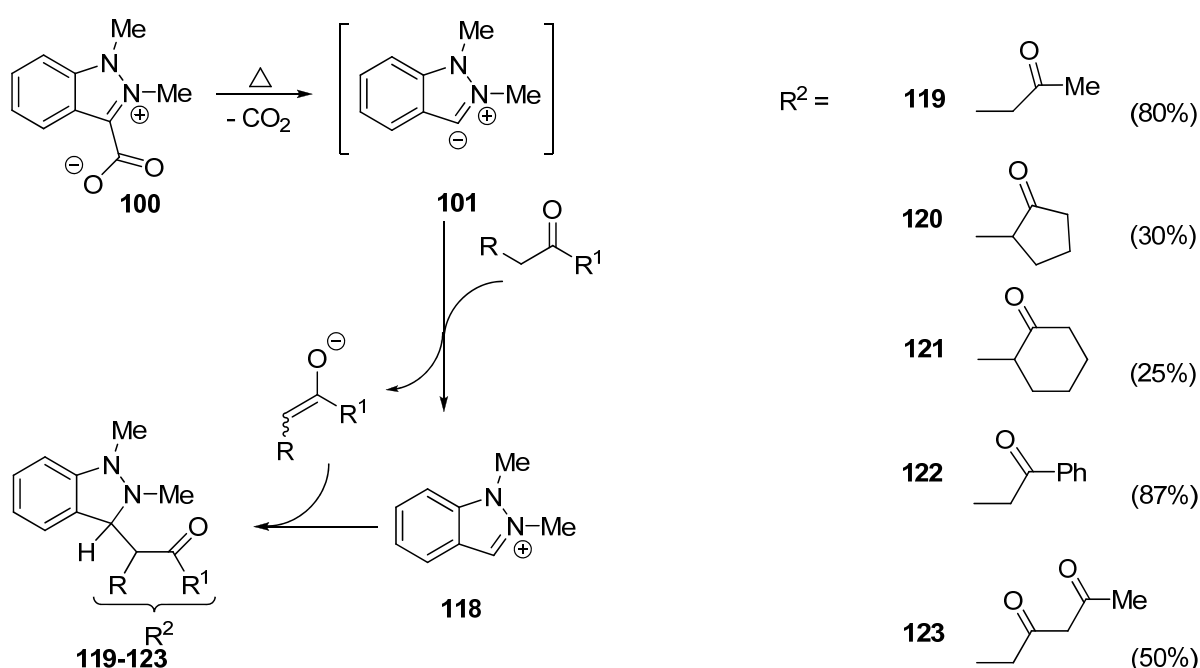


Abbildung 5.7: Bildung der Addukte **116** – **120** mit Ketonen

Aus Cyclohexylcyclohexanon wurde das Diastereomerengemisch **122** dargestellt. Sie wurden mit NMR -, IR - Spektren und HRESI - Massenspektrometrie vollständig charakterisiert.

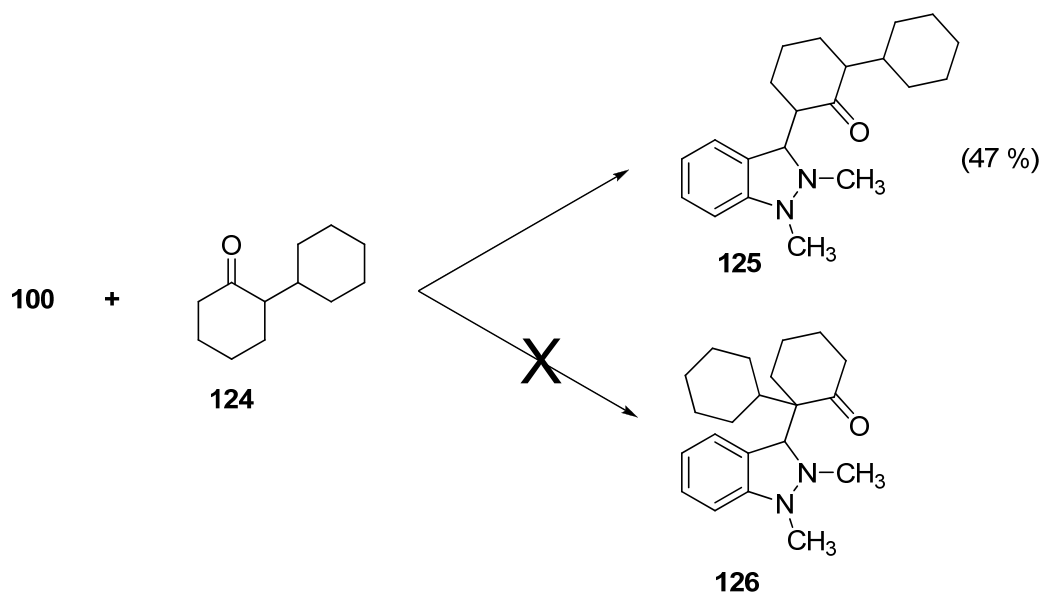


Abbildung 5.8: Reaktion von Carboxylat **97** mit Cyclohexylcyclohexanon **124**

Das ^1H -NMR-Spektrum von **125** hat bei 4.50 ppm und 4.42 ppm zwei Dubletts mit den Kopplungskonstanten 4.28 Hz und 4.48 Hz bei einem Intensitätsverhältnis 6 zu 5. In ^{13}C -DEPT im Bereich von 80 bis 10 ppm kann man 12 positive und 12 negative Kohlenstoffsignale beobachten. In den zweidimensionalen Spektren finden sich alle entsprechenden Kopplungen. Das zweite Regioisomer **126** würde noch ein Singulet in den ^1H -NMR-Spektren bei etwa 4.2 ppm verursachen, das nicht erscheint. Außerdem hat das 3-H Proton starke Kopplung nur mit N2-CH₃-Gruppe und nicht mit N1-CH₃. Folglich ist nur ein Regioisomer **125** dargestellt worden.

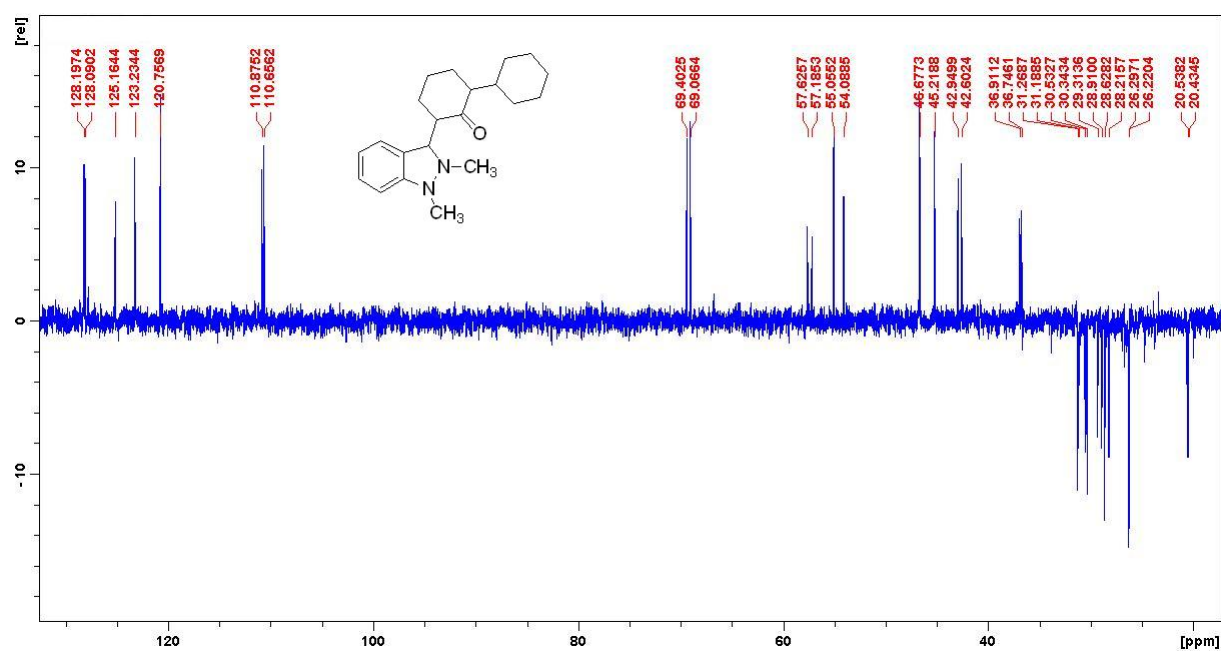


Abbildung 5.9: ^{13}C -DEPT von 125

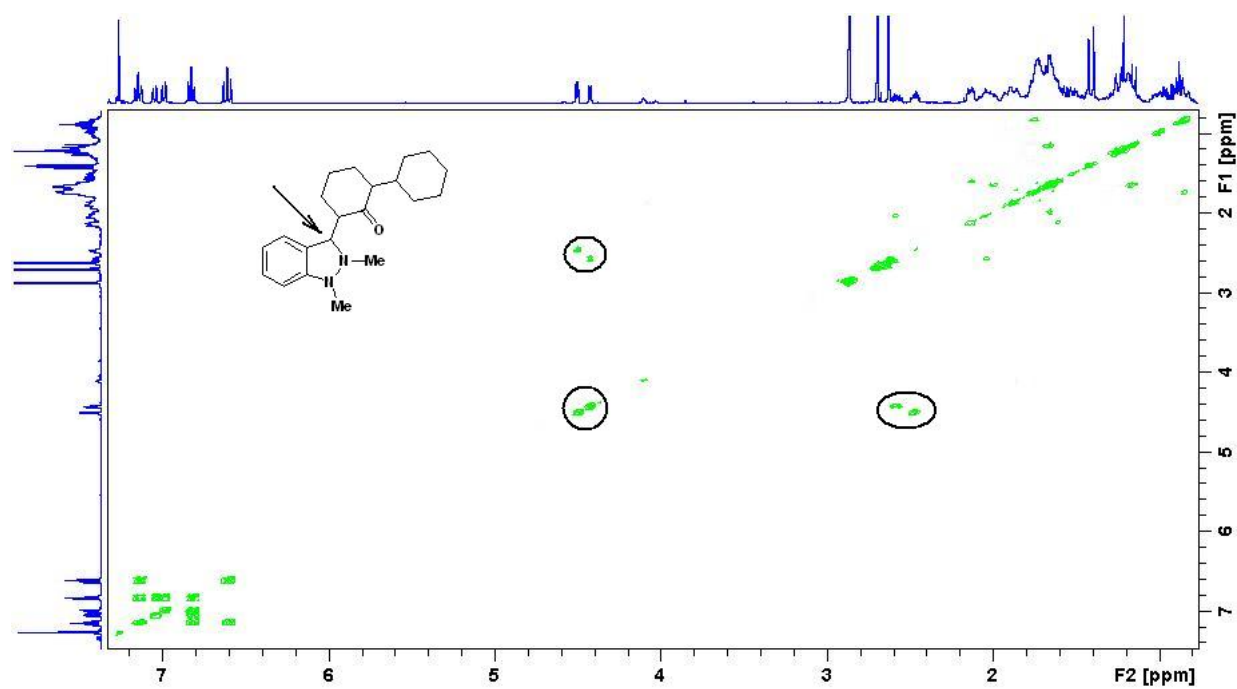
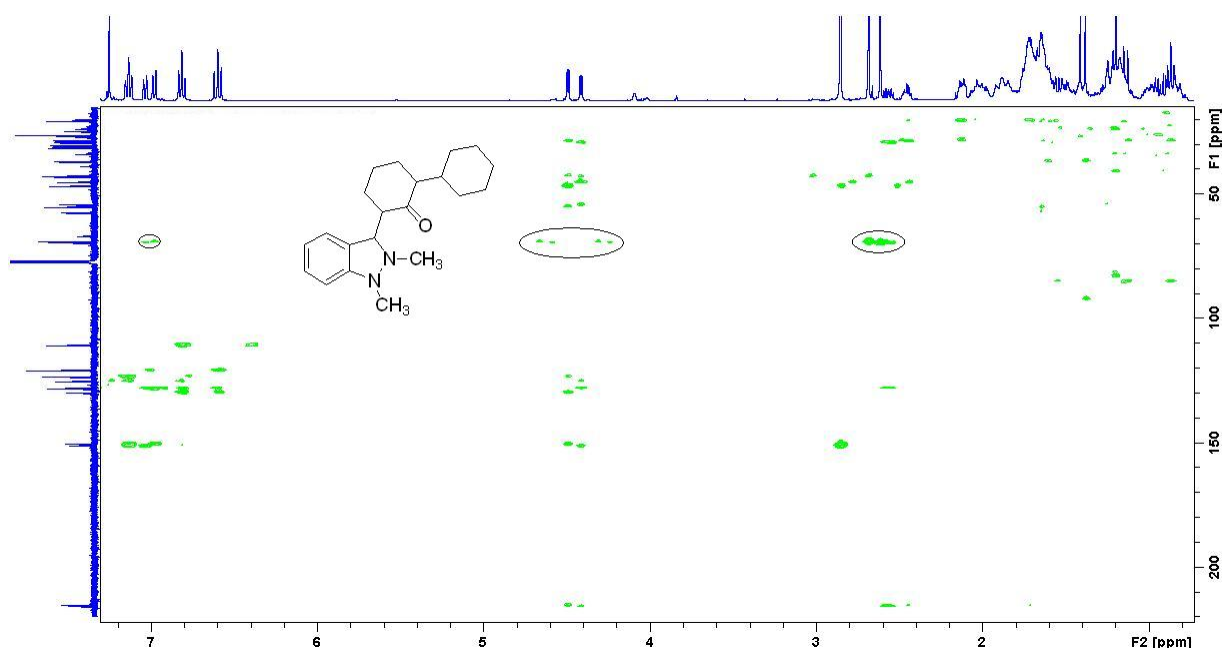
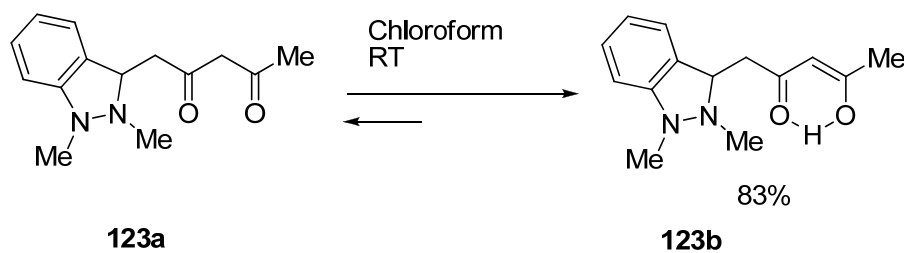


Abbildung 5.10: H,H -COSY von 125

Abbildung 5.11: *HMBC* von **125**

Das Acetylaceton reagiert ausschließlich mit der Methylgruppe. Bei Raumtemperatur gemessene NMR-Spektren zeigen, dass das Addukt in Chloroform als Lösungsmittel zu 83 % in der Enol-Form vorliegt.

Abbildung 5.12: *Enolisierung* von **123**

Es konnte kein Addukt des Dibenzylmethans **127** und dem Betain **100** dargestellt werden.

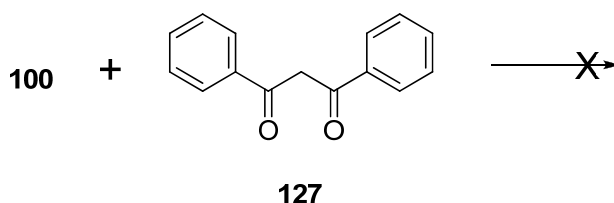


Abbildung 5.13: Versuch mit dem Dibenzoylmethan **127**

Obwohl die Reaktionen des Betains **100** mit den Ketonen erfolgreich durchgeführt wurden, waren die Ausbeuten nicht immer gut. Eine mögliche Ursache dafür kann sein, dass die Löslichkeit des Betains zu gering ist. Demnach sollten sich die Ausbeute erhöhen, wenn auch das Betain besser löslich ist. Dazu wurde die Reaktion mit 1-Decyl-2-methylcarboxylat **81** und Cyclohexanon durchgeführt (Abbildung 5.14), wobei eine deutlich bessere Löslichkeit des Betains beobachtet wurde. So löste sich das Betain **81** bereits nach wenigen Minuten.

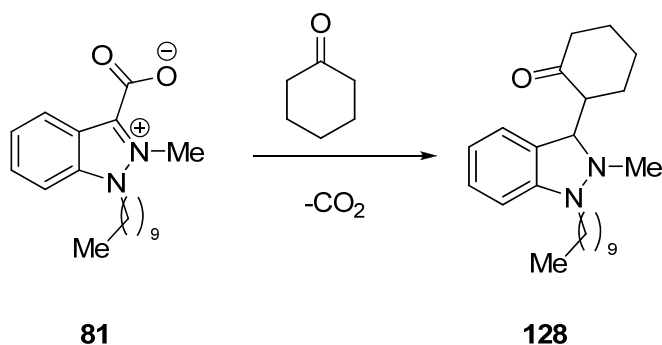


Abbildung 5.14: Reaktion von 1-Decylcarboxylat **81** mit Cyclohexanon

Im Gegensatz zu der zuvor aufgestellten Hypothese konnte jedoch keine Erhöhung der Ausbeute festgestellt werden. Der Einbau der längeren Alkylgruppe brachte hingegen den Vorteil, dass eine chromatographische Trennung (PE:EE, Kieselgel) der beiden Diastereoisomere und damit eine vollständige Charakterisierung möglich wurde.

5.3 Addukte mit Acetylen-carbonsäurederivaten

Die breite Nutzung der *N*-heterocyclischen Carbene (NHC) von Indazol, Triazol, Imidazol und Imidazolin wurde seit jener Zeit, als das erste NHC dargestellt wurden ^[95, 96],

mehrfach demonstriert. Sie sind nicht nur wunderschöne Liganden bei der organometallischen Katalyse ^[97, 98, 99, 100], sondern auch bei der organokatalytischen Synthese – bei der Stetter-Reaktion ^[101, 102, 103, 104, 105], Benzoinkondensation ^[106, 107, 108], Umpolungsreaktion ^[109], bei der enantioselektiven Synthese von β -Lactamen nach STAUDINGER ^[110], bei der enantio- und diastereoselektiven Kupplung von Homoenolaten mit Nitronen ^[111] und bei vielen anderen Reaktionen ^[112, 113, 114]. Auch Reaktion mit Dreifachbindungen werden beschrieben ^[115, 116]. Im nächsten Abschnitt der Arbeit wurden deshalb die Reaktionen von Acetylcarsbonsäurederivaten mit dem Betain **100** untersucht.

Die erste Untersuchung der Reaktion des Betains mit dem Methyl-3-phenylpropiolat erbrachte eine große Überraschung. Die Reaktion wurde im Gemisch aus Toluol und Acetonitril bei 80 °C oder in Acetonitril bei 40 – 50 °C durchgeführt. Das Ergebnis dieser Reaktion war die Bildung des neuen heterocyclischen Systems Methyl-2*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1-carboxylat **129**. Die Struktur der Verbindung **129** wurde mit HSQC-, HMBC-, und H-H COSY- NMR-Spektroskopie aufgeklärt.

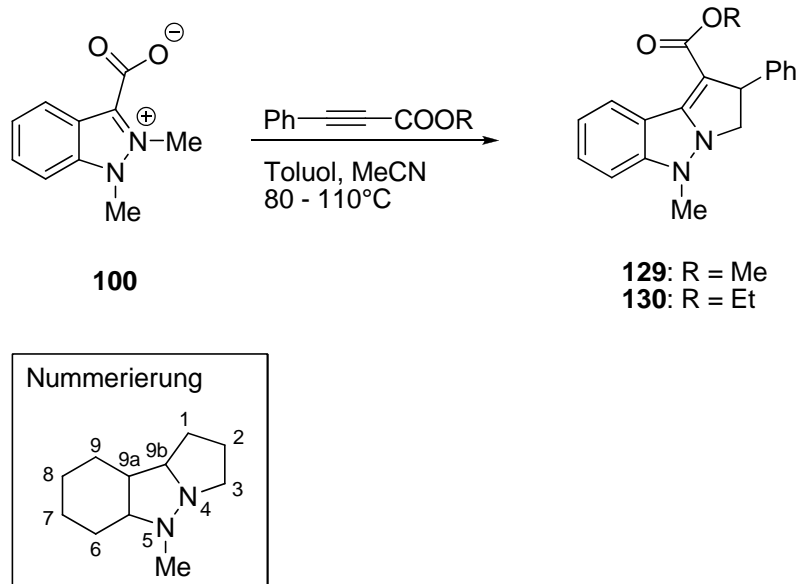


Abbildung 5.15: Addukte mit Acetylcarsbonsäurederivaten

Das Multiplett bei $\delta = 6.01$ ppm und das Signal bei $\delta = 75.8$ ppm wurden 2-H und C2 zugeordnet. Das Signal der C-3-H₂-Gruppe wurde durch ¹³C-NMR bei $\delta = 68.6$ ppm nachgewiesen. Die Schlussfolgerung bezüglich der Regiochemie wurde auf Grund der HMBC-Spektren gezogen. Die Spektren zeigen einen starken Zusammenhang zwischen C-2-H- und C-3-H₂-Gruppen und dem Phenylring. Das Signal zwischen C-3-H₂- und der Carbonylgruppe ist dagegen nur schwach. Die gleiche Reaktion wurde mit Ethyl-3-phenylpropiolat durchgeführt, und es konnte **130** dargestellt werden.

Ganz formal sind die Verbindungen **129**, **130** die Tautomere des Cycloaddukts **129A** aus Azomethinylid **131** und dem Acetylderivat.

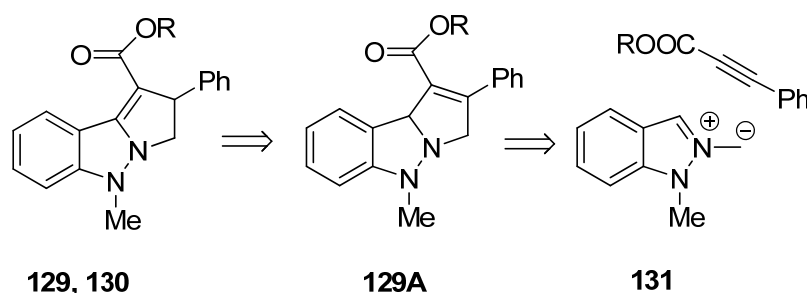
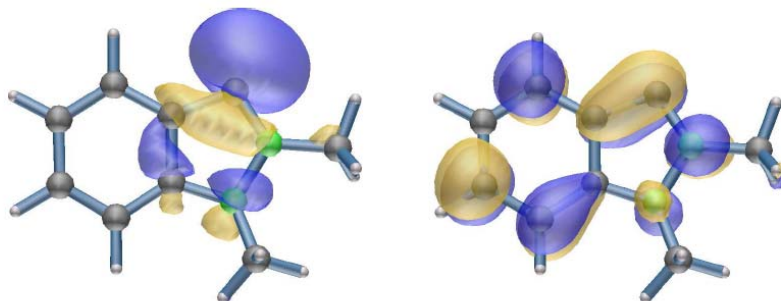
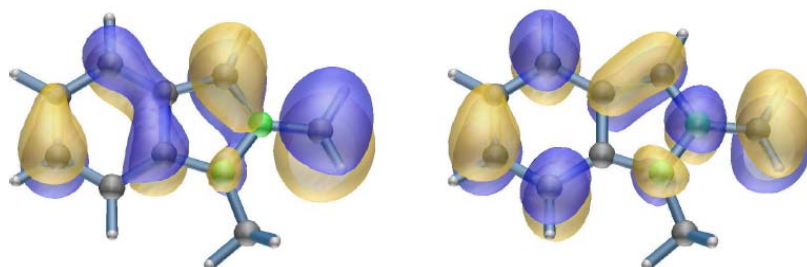


Abbildung 5.16: Retrosynthese der Ringsysteme der Verbindungen **129**, **130**

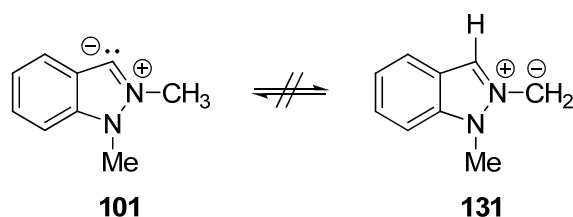
Für die Erklärung des Mechanismus dieser Reaktion wurden Berechnungen durchgeführt ^[117]. Zunächst wurde das Grenzorbitalprofil berechnet. Das HOMO des *N*-heterocyclischen Carbens **101** (Abbildung 5.17) ist erwartungsgemäß vor allen am Elektronenpaar des Carbens lokalisiert, während das LUMO über das gesamte π -Elektronensystem verteilt ist.

Abbildung 5.18 stellt das Grenzorbitalprofil des Ylids **101** dar.

Eine weitere Berechnung wurde für die Umwandlung (Abbildung 5.19) des *N*-heterocyclischen Carbens **101** in den 1,3-Dipol **131** gemacht.

Abbildung 5.17: *HOMO (links) und LUMO (rechts) von Carben 101*Abbildung 5.18: *HOMO (links) und LUMO (rechts) von Ylid 131*

Der Dipol **131** ist demnach um 18.61 kJmol^{-1} stabiler als das entsprechende Carben. Wie jedoch weitere Berechnungen zeigen, hat die intramolekulare Umwandlung **101** \rightarrow **131** eine Aktivierungsbarriere 180 kJmol^{-1} und ist daher nicht möglich.

Abbildung 5.19: *Eine intramolekulare Umwandlung von 101 in 131 ist nicht möglich*

Deshalb wurden Modellreaktionen durchgeführt, um einen intermolekularen Prozess zu untersuchen. Zunächst musste die Frage geklärt werden, ob Indazoliums-salze in den Mechanismus involviert sind. Wir testeten also, ob das *in situ* generierte Carben **101** 5-

Nitroindazoliumsalz **132** deprotonieren kann. Das resultierende Nitroindazoliumylid **133** sollte dann mit Acetylenen Cycloadditionen eingehen. Aber **132** wurde aus der Reaktion ohne Veränderungen quantitativ zurückgewonnen.

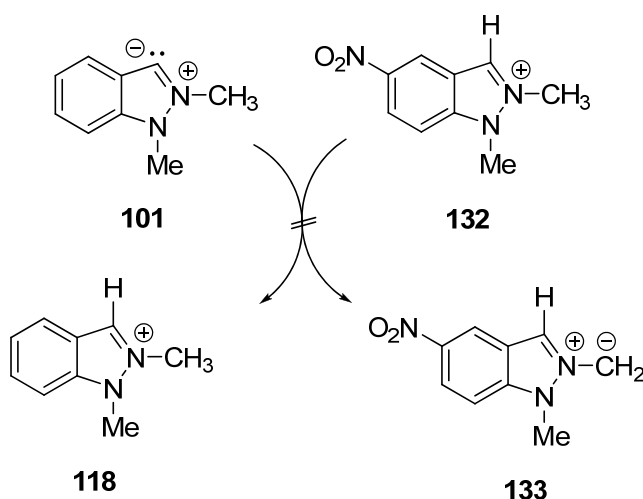


Abbildung 5.20: Versuch der Deprotonierung von 5-Nitroindazoliumsalz **132**

Es konnte also nicht das Indazoliumsalz, sondern das Betain selbst als Säure fungieren. Unter Beachtung dieser Ergebnisse kamen wir zu dem folgenden Mechanismus für diese Reaktion. Das zunächst gebildete Carben **101** deprotoniert **100** unter Bildung der 1,3-Dipols **134**. (Abbildung 5.21) Dann reagiert der Dipol mit dem Acetylderivat zu **134A**. Die Decarboxylierung von **134B** und eine Protonierung führt zur Bildung der β -Enaminocarbonylchromophoren in **129**, **130**.

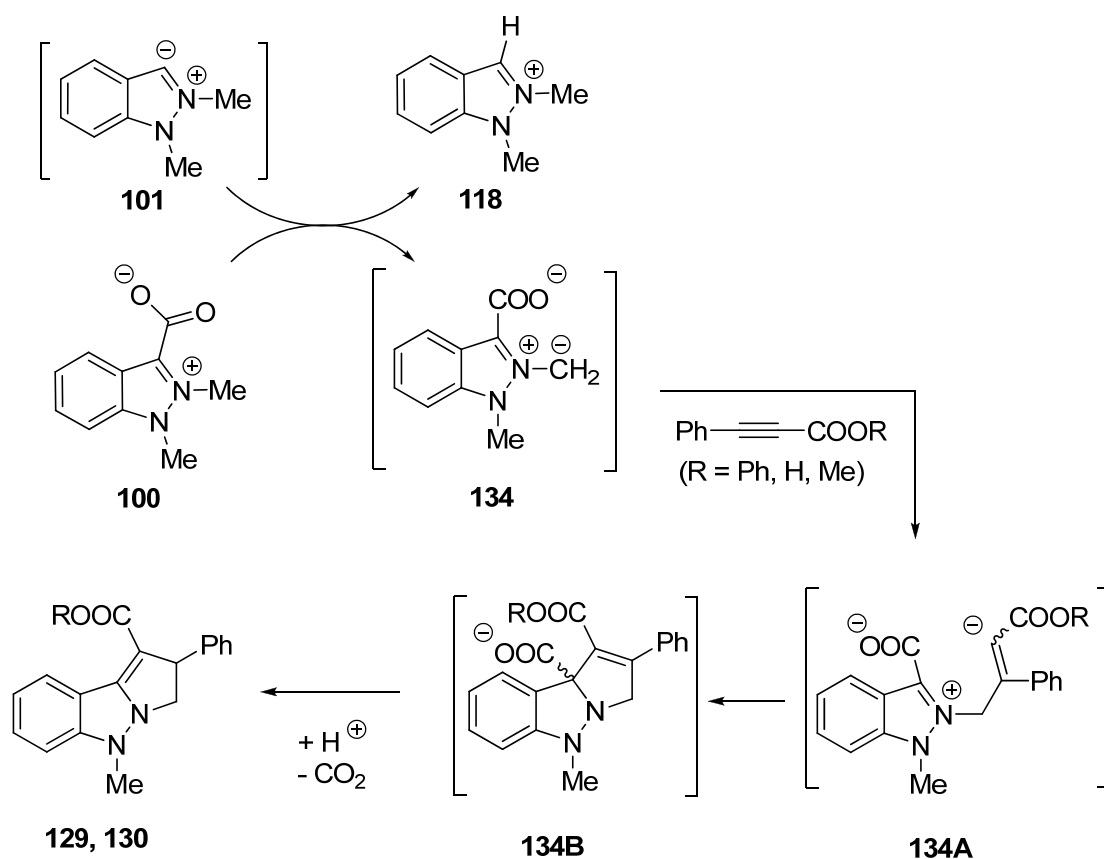


Abbildung 5.21: Mechanismus der Darstellung von Pyrroloindazole **129, 130**

Nicht weniger merkwürdig waren die Ergebnisse bei der Untersuchung der Betaine **57**, **75**, **100** in der Reaktion mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester DMAD und Acetylendicarbonsäure-diethylester DEAD in Acetonitril bei 40 °C oder in Toluol bei 80 °C. Hierbei wurden die Triethylester **135** – **138** als gelbe Öle dargestellt. (Abbildung 5.22)

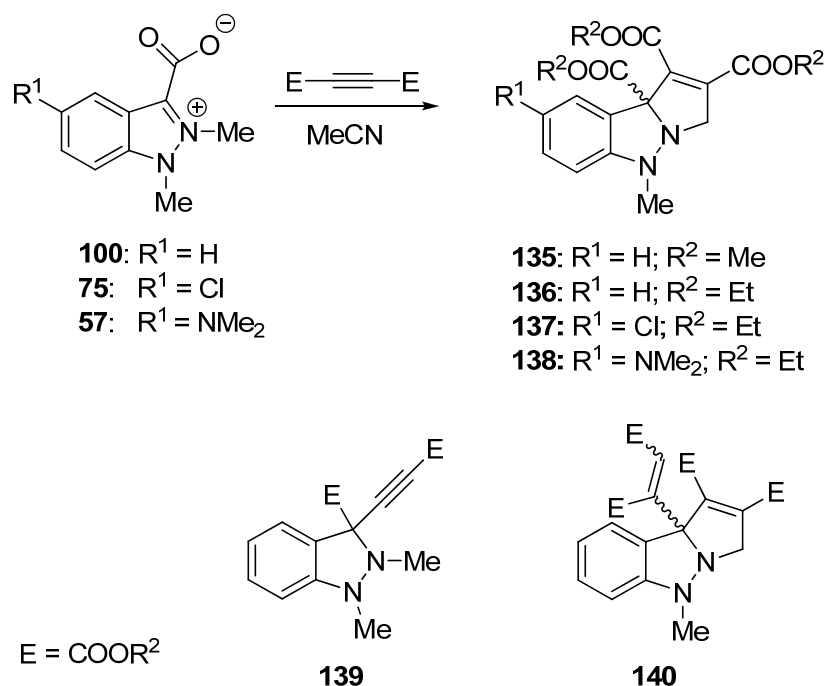
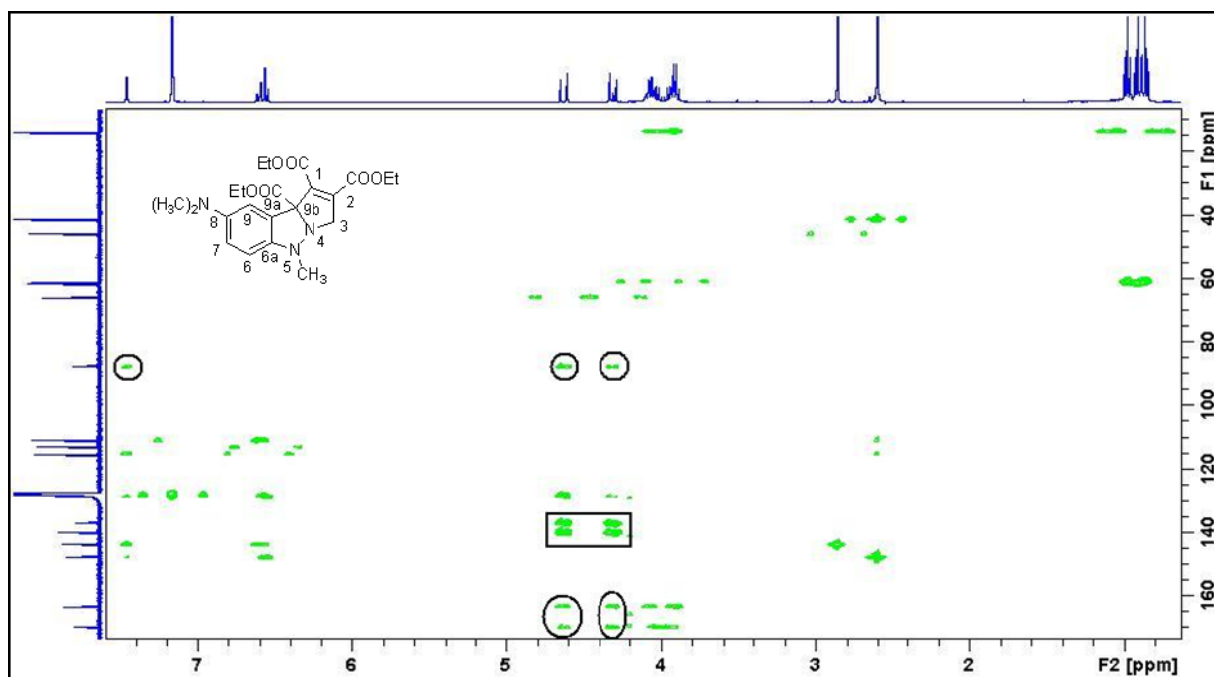


Abbildung 5.22: Reaktionen der Carboxylate mit Acetylendicarbonäureestern

Durch geänderte Reaktionsbedingungen (Toluol, 80 °C, Überschuss DEAD) konnten die Derivate **139** und **140** als Nebenprodukte isoliert werden.

Durch sorgfältige Massen- und NMR-Spektren konnten die Strukturen der neuen Ringsysteme eindeutig bestimmt werden. HH-COSY-, HSQC-, und HMBC-NMR-Messungen belegten, daß das Signal bei $\delta = 7.45$ ppm dem 9-*H* des **136** zugeordnet werden muß.

Abbildung 5.23: *HMBC-Messung von 138*

Das Signal zeigt in HMBC-Messungen eine Kopplung mit dem C-Atom bei $\delta = 87.6$ ppm, welches nach dem DEPT-Spektrum ein quartäres Atom ist. Mögliche Kopplungen sind in Abbildung 5.24 gezeigt. Die Signale der C-3-H₂ Gruppe werden bei $\delta = 4.62$ und 4.30 ppm und C-3 bei $\delta = 65.9$ ppm gemessen. Das 2,5-Dihydropyrazolfragment wurde durch Kopplungen der C-3-H₂ Protonen zu C-2, C-1, C-9b, und zu drei Carbonylsignalen bei $\delta = 163.2$, 163.3 und 169.8 ppm bewiesen. Die Kopplung zwischen den Protonen der Methylgruppe und C-9b beweist die gezeigte Struktur. Alle Derivate **135** – **138** haben sehr ähnliche NMR-Spektren und sind in ihrer Kernstruktur identisch.

Abbildung 5.24: *Einige charakteristische Kopplungen in HMBC-Messung von 138*

Das Signal des quartären Atoms von **139** zeigt sich bei $\delta = 70.3$ ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum und zeigt Kopplungen mit 4-H und 5-H des Benzol-Rings im HMBC-Spektrum. Die Signale der sp-Kohlenstoffatome im ^{13}C NMR-Spektrum finden sich bei $\delta = 80.3$ und 80.8 ppm. Die N-2-Methylgruppe zeigt eine kleine Kopplung mit dem Kohlenstoffatom des Acetyls bei 80.3 ppm und eine starke Kopplung mit C-3. Im IR-Spektrum zeigt sich bei 2232 cm^{-1} das Absorptionssignal der Acetylengruppe.

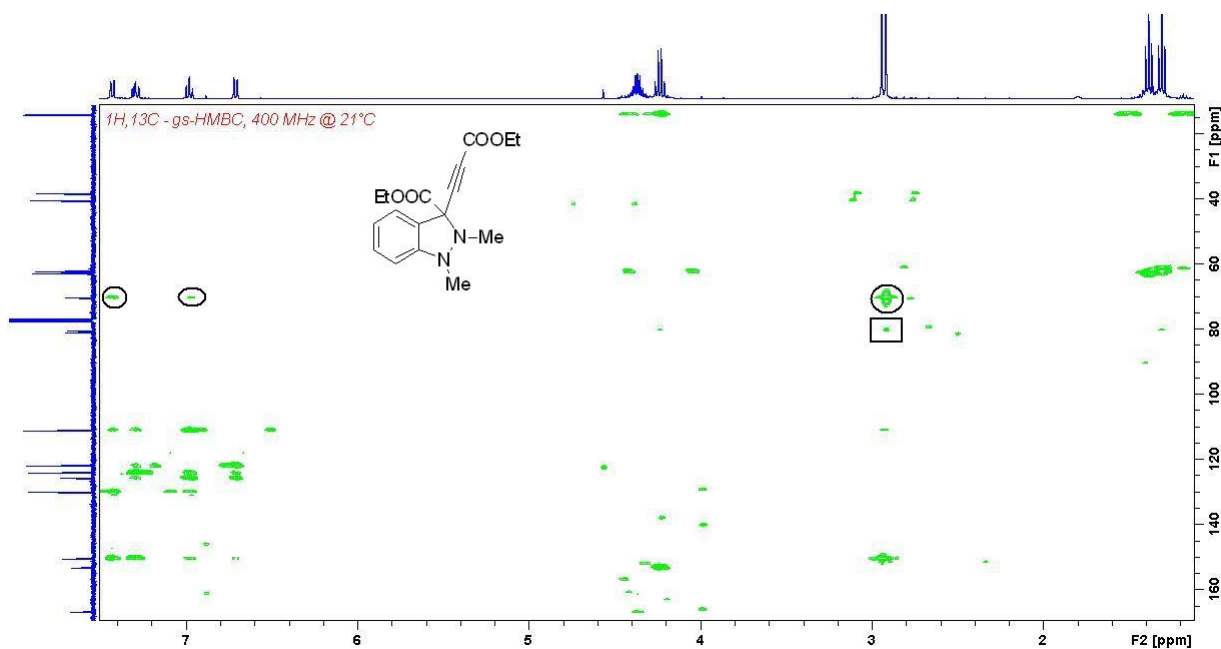
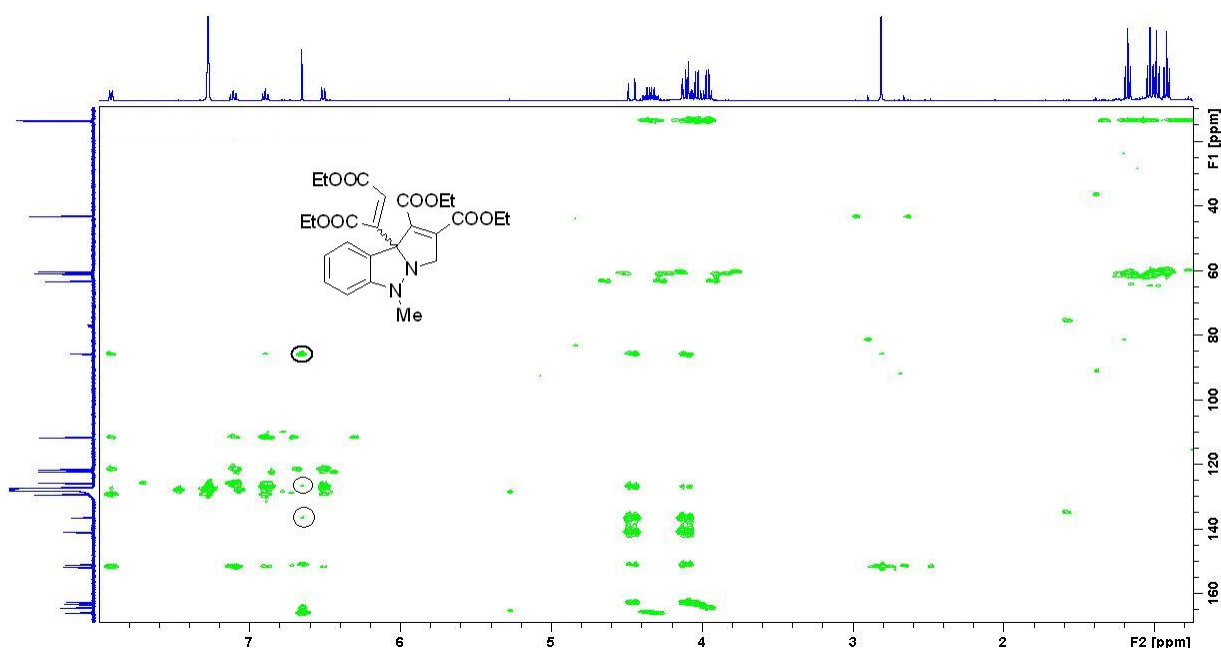
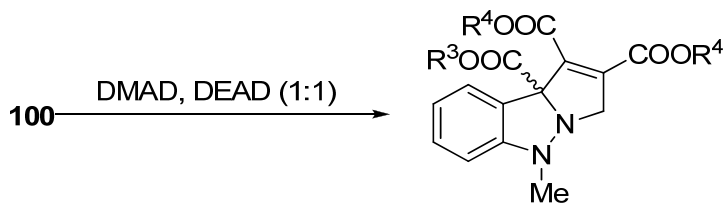


Abbildung 5.25: *HMBC-Spektrum von 139*

Das Vinylproton von **140** wurde als Singulett bei $\delta = 6.53$ ppm gefunden. Der Struktur entsprechend zeigt es Kopplungen mit den zwei Estergruppen, zu C-9b wie auch zu C-1 und C-9a. Das Protonensignal der CH₂-Gruppe des 2,5-Dihydropyrrols liegt bei $\delta = 4.34$ und 3.98 ppm und hat die Kopplungskonstante 17.1 Hz.

Abbildung 5.26: HMBC-Spektrum von **140**

Weitere Testreaktionen dienten der Erklärung der Herkunft der Estergruppen. Zunächst wurde deshalb das Carben in Anwesenheit einer 1:1-Mischung von DMAD und DEAD erzeugt, wobei alle Cycloaddukte **I-IV** gebildet wurden (Abbildung 5.27). Sie wurden chromatographisch getrennt und weiter durch ESIMS untersucht.



- I:** $R^3 = R^4 = \text{Me}$
II: $R^3 = R^4 = \text{Et}$
III: $R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{Et}$
IV: $R^3 = \text{Et}, R^4 = \text{Me}$

Abbildung 5.27: Kreuzexperiment mit der Acetylendicarbonsäure-estermischung

Danach haben wir entschieden, dass die Bildung der Estergruppe bei C-9b in **135**, **136** eine Folge des Angriffs von **101** an das Carbonylkohlenstoffatom des Acetylens ist, wobei sich das Addukt **135A** bildet (Abbildung 5.28, Weg A). Nach der Abspaltung des

Acetyleneils wird der Ester **136A** (Methyl oder Ethyl) gebildet. Durch Deprotonierung und eine weitere Reaktion mit DEAD oder DMAD reagiert der Ester **139A** zu **135**, **136**. Das Nebenprodukt **139** kann man durch den nukleophilen Angriff des Acetylenids an die Iminiumverbindung **139A** erklären. Eine Bestätigung der Reaktion gemäß Weg B ist das Produkt **140**. Seine Bildung kann man durch den Angriff des Carbens auf die Dreifachbindung des Acetylen mit der Bildung des Addukts **140A** rational erklären. 1,5-Umlagerung des Protons gibt den 1,3-Dipol, der weiter zu **140** reagiert.

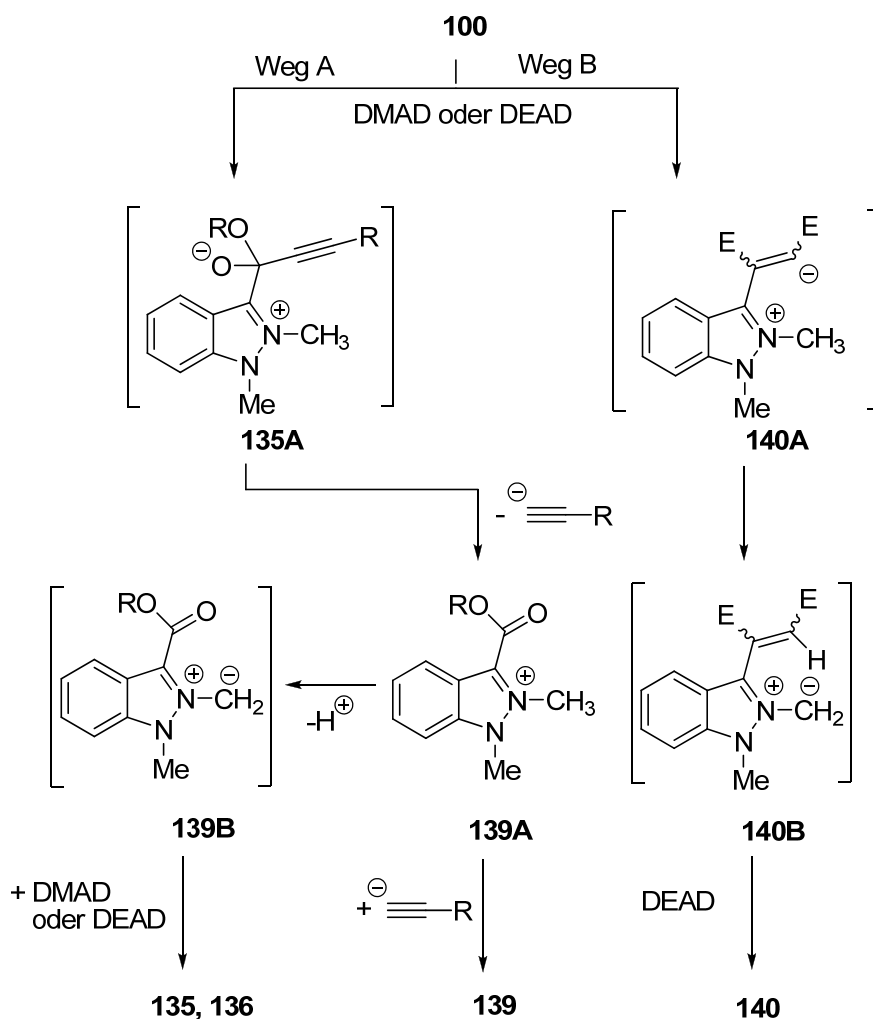


Abbildung 5.28: Reaktionsmechanismus der Zusammensetzung von Carboxylat **100** mit Acetylenedicarbonsäureestern

Entsprechend dem vorgeschlagenen Mechanismus wurde das 3-(Ethoxycarbonyl)-1,2-dimethyl-1*H*-indazoliumtriflat **141** zum Azomethinylid **142** deprotoniert, das weiter mit DEAD zu **136** reagiert (Abbildung 5.29). Im Unterschied zu **141** zeigt das 1,2-Dimethyl-1*H*-indazoliumhydrogensulfat unter gleichen Reaktionsbedingungen nicht die gleiche Reaktivität.

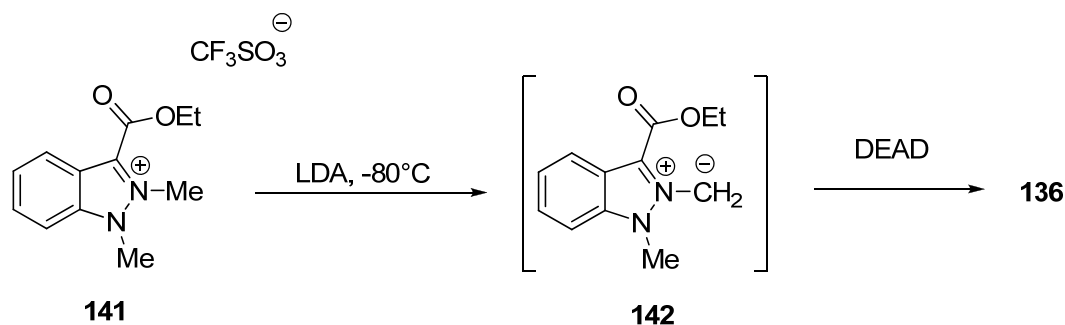


Abbildung 5.29: *Gegensynthese von Cycloaddukt 136*

Der Effekt der protonierten Reagenzien wurde auf folgende Weise geprüft. Durch die Anwesenheit der schwachen Säure Phthalimid schließt sich der Reaktion des Betains **100** mit DMAD unmittelbar die Bildung der Michael-Addukte **143** und **144** an (Abbildung 5.30).

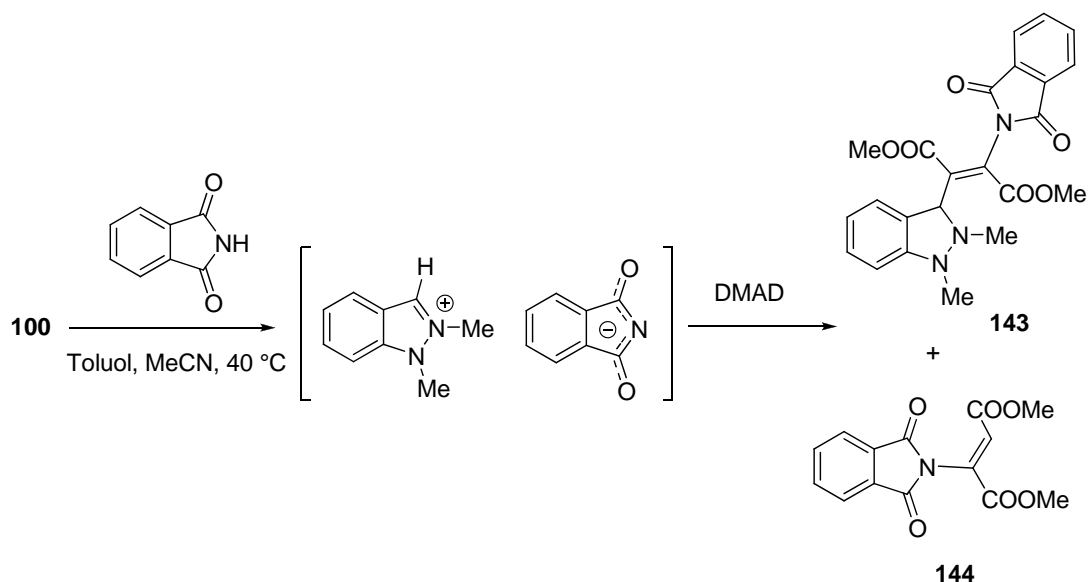
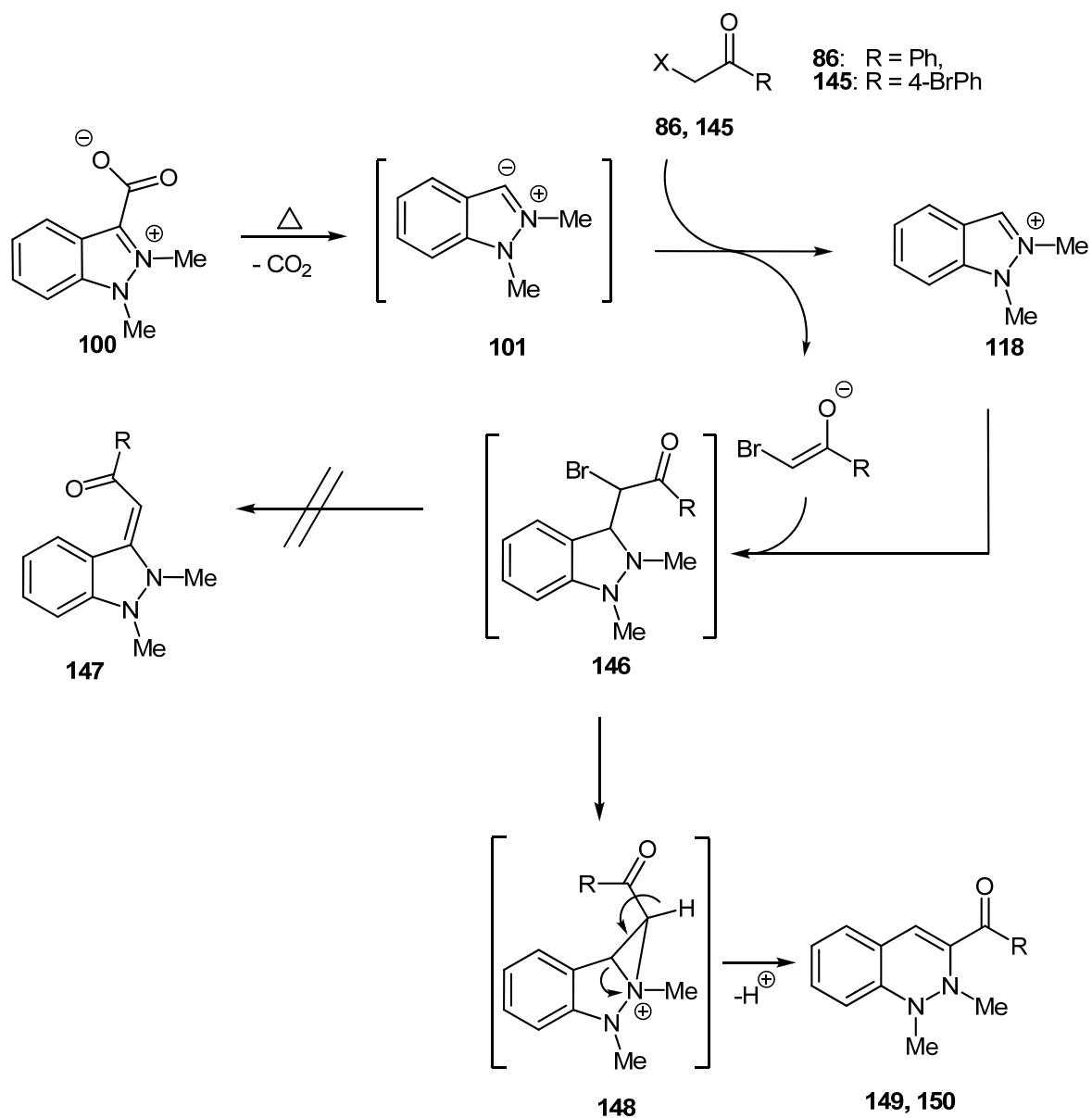


Abbildung 5.30: *Bildung der Michael-Addukte 143 und 144*

5.4 Cinnolin-Addukte

In diesem Kapitel werden Reaktionen der *N*-heterocyclischen Carbene mit α -funktionalisierten Carbonylen beschrieben. So reagiert das 1,2-Dimethylindazolium-3-carboxylat **100** mit Bromacetophenon **86** in Acetonitril zum 3-benzoinsubstituierten 1,2-Dimethyl-1,2-dihydrocinnolin **147** anstelle des erwarteten 2-(1,2-Dimethyl-1*H*-indazol-3-(2*H*)-yliden)-1-phenylethanons **146**. Als Mechanismus kann der in Abbildung 5.31 gezeigte angenommen werden, in dem das NHC **101** das Substrat **145** deprotoniert und das Intermediat **D** gebildet wird. Im nachfolgenden Schritt erfolgt jedoch keine Dehydrohalogenierung zu **146**. Stattdessen kommt es zu einer intramolekularen Substitution, die durch abschließende Deprotonierung zu **147** und **148** führt. Mit HH-COSY-, NOESY-, ^1H - ^{13}C -HSQC und ^1H - ^{13}C -HMBC NMR-Untersuchungen konnten die Signale von **147** zugeordnet werden. Die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplung zwischen der Resonanzfrequenz bei $\delta = 6.95$ (4-H) und den Signalen bei $\delta = 127.2$ (C-5), $\delta = 145.4$ (C-8a) und $\delta = 193.0$ (Ketogruppe) im HMBC-Spektrum von **147** zeigt die seltene Ringerweiterung.

Weiterführende Arbeiten waren der Anwendungsbreite gewidmet, weshalb Reaktionen des Betains **100** mit anderen α -substituierten-Arylketonen durchgeführt wurden. In allen Fällen, in denen das Keton Substituenten wie Chlor, Brom oder Tosyl hat, läuft diese Reaktion in guten Ausbeuten analog (Abbildung 5.34).

Abbildung 5.31: Mechanismus der Cinnolinringbildung **149, 150**

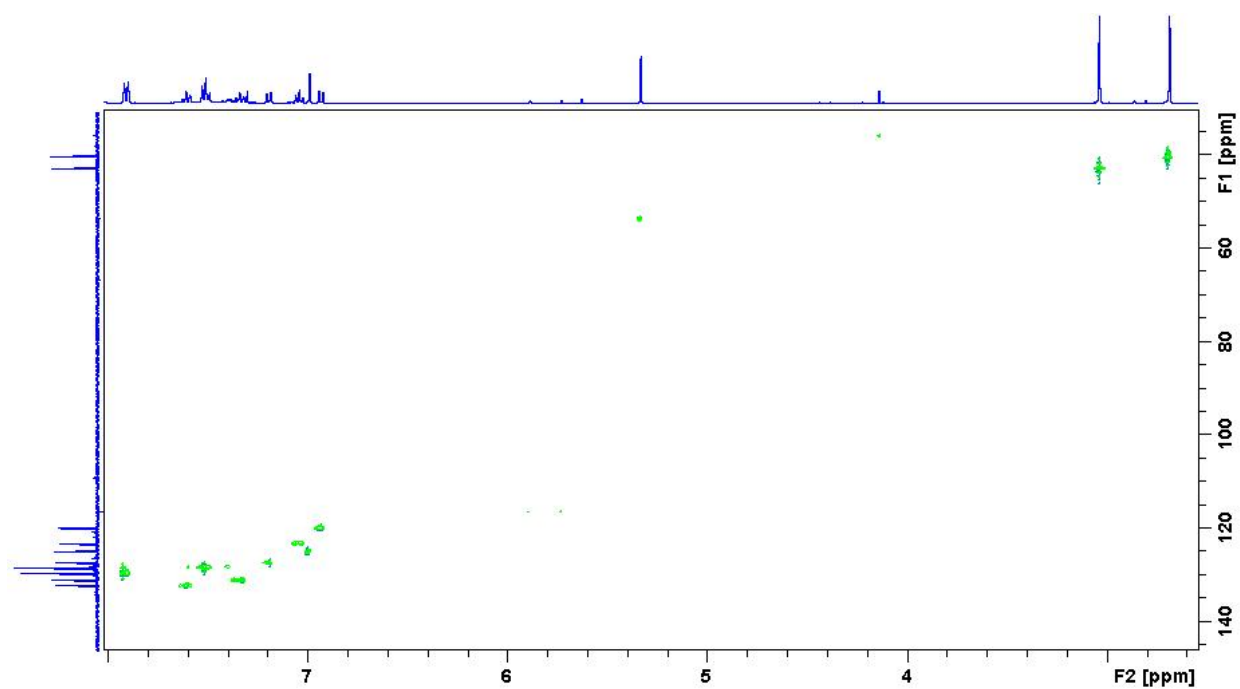


Abbildung 5.32: *HSQC-Spektrum von 149*

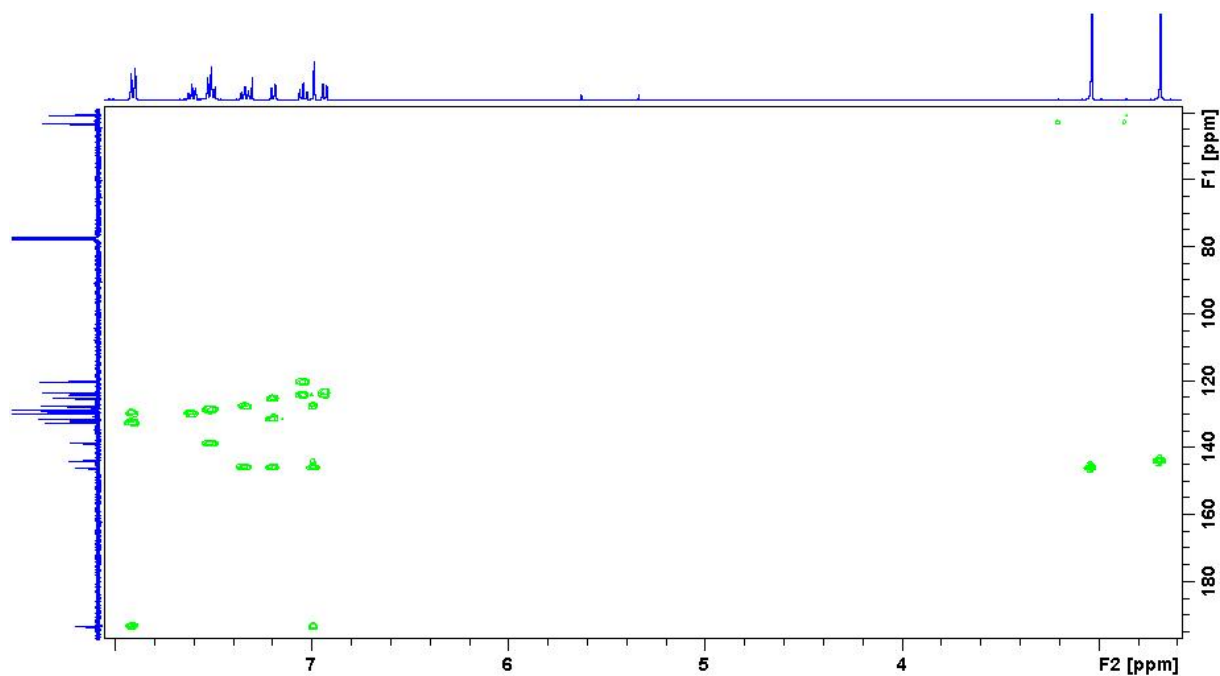


Abbildung 5.33: *HMBC-Spektrum von 149*

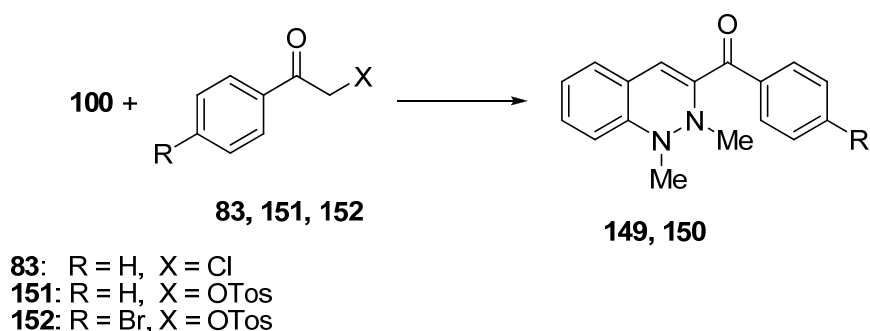


Abbildung 5.34: *Alternative Reagenzien bei der Cinnolinsynthese 149, 150*

Erwartungsgemäß führte die Reaktion mit α -Fluoracetophenon **153** nicht zur Cinnolinbildung, da das Fluor in nucleophilen Substitutionen eine schlechte Abgangsgruppe ist.

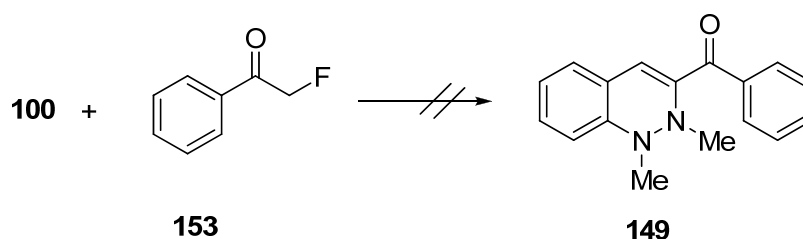


Abbildung 5.35: *Versuch mit α -Fluoracetophenon 153*

In einer weiteren Untersuchung wurde als α -Bromketon das 2-Brom-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on **154** verwendet. Ein protoniertes Intermediat wie **148** kann dabei nicht gebildet werden. Stattdessen wurde das Intermediat **156** gebildet, das beim nukleophilen Angriff von Wasser das Spirocinnolin **157** in 65 % Ausbeute ergibt (Abbildung 5.36).

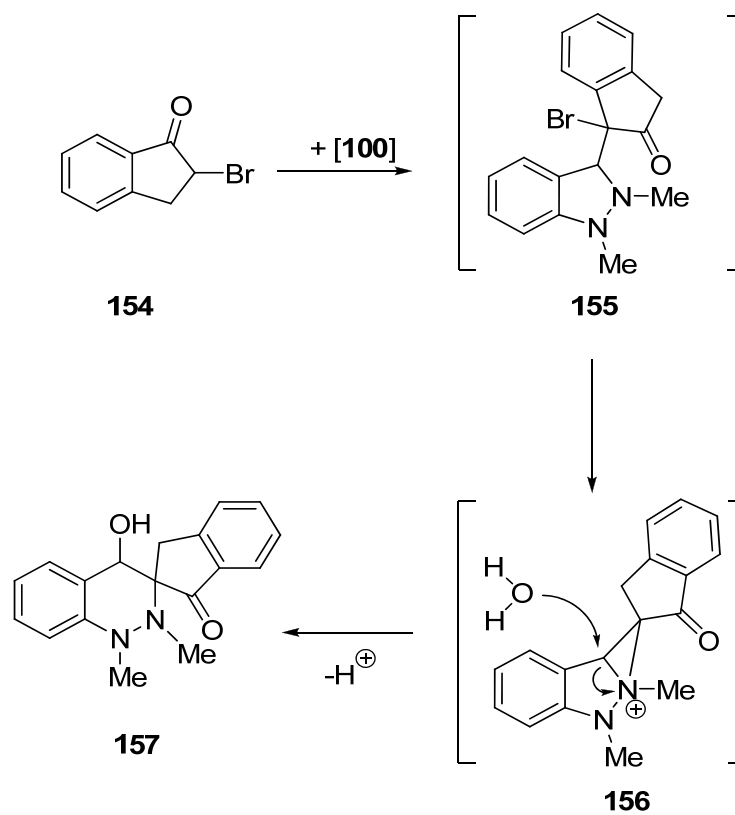


Abbildung 5.36: Bildung von Spirocinnolinsystem **157**

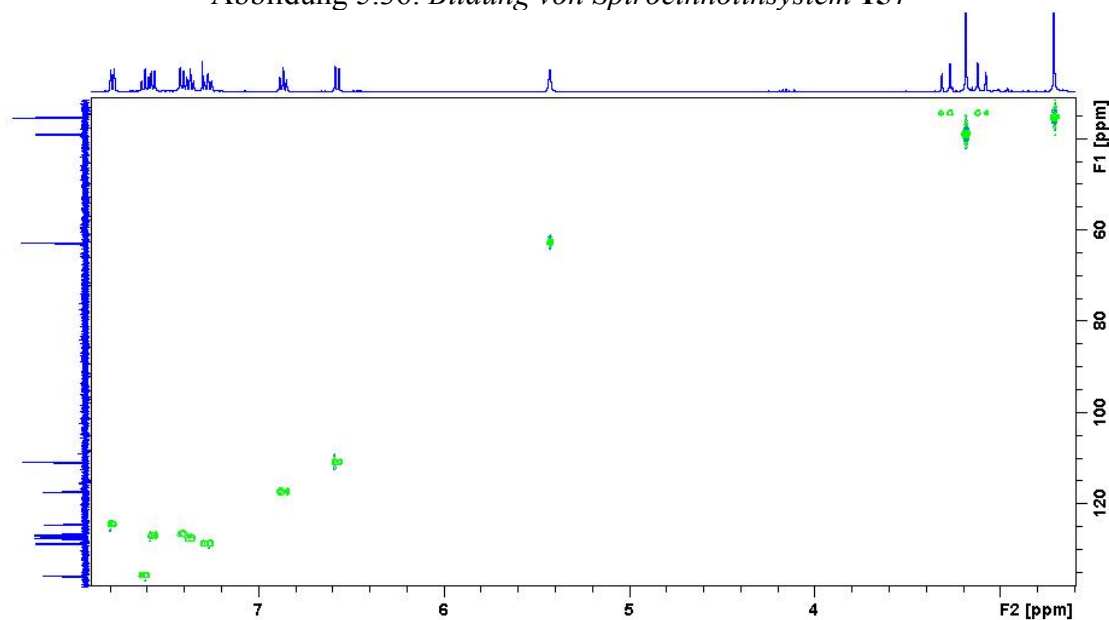
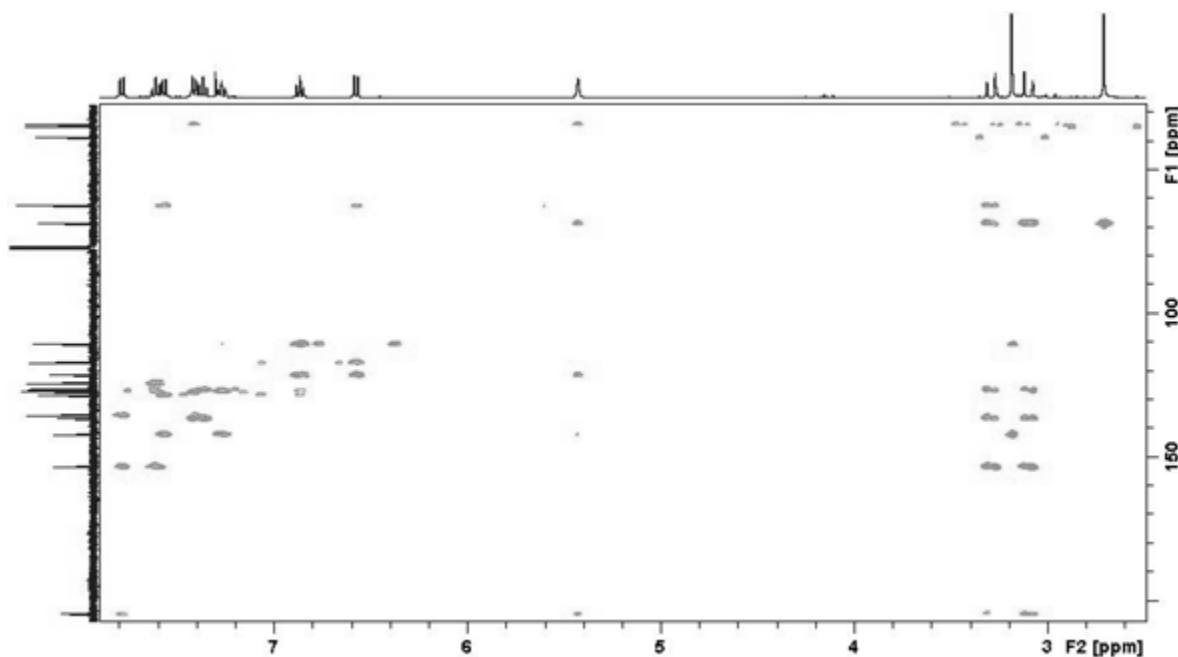
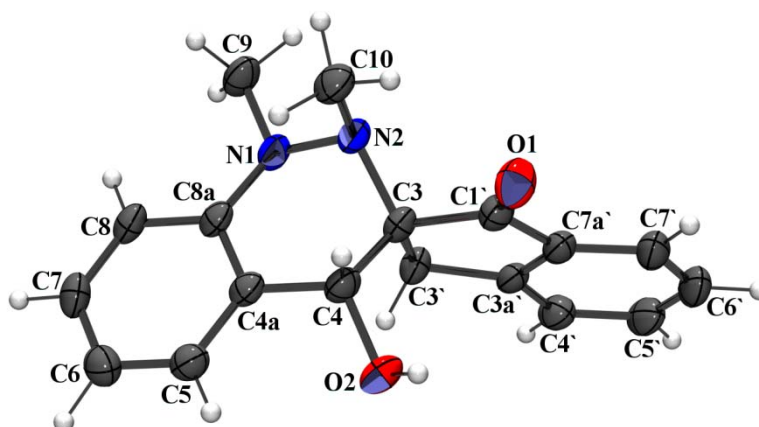


Abbildung 5.37: HSQC-Spektrum von **157**

Abbildung 5.38: *HMBC-Spektrum von 157*

Eine Bestätigung der Struktur dieses neuen Ringsystems **157** konnte die Einkristallanalyse liefern (Abbildung 5.39).

Abbildung 5.39: *Einkristallanalyse von 157*

Das 2-Brom-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on **158** reagiert unter gleichen Bedingungen mit Betain **100** zu 4-Hydroxy-1,2-dimethyl-2,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-spiro[cinnolin-3,2'-naphthalen]-1'-on **159** in 73 % Ausbeute (Abbildung 5.40).

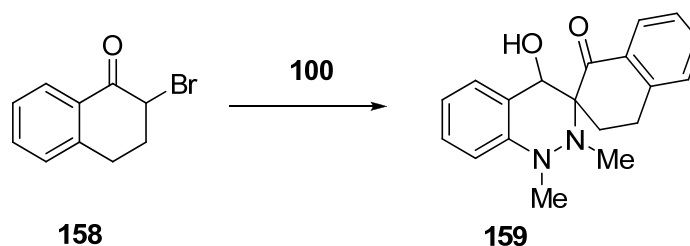


Abbildung 5.40: Darstellung von 4-Hydroxy-1,2-dimethyl-2,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-spiro[cinnolin-3,2'-naphthalin]-1'-on **159**

Bei genauer Betrachtung der Struktur kann die Spiroverbindung **159** als CH₂-Homolog von **157** bezeichnet werden.

Es konnte festgestellt werden, dass die Reaktion abhängig von den Substituenten der Ketokomponente ist. So konnte bei der Verwendung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-on **160** kein Spiroaddukt dargestellt werden.

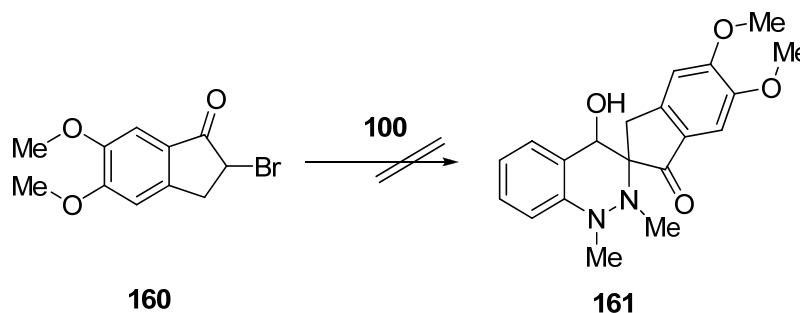


Abbildung 5.41: „Unreaktives“ Dimethoxyderivat **160**

Hauptursache ist in diesem Fall, dass die Methoxygruppen durch die basischen Eigenschaften des Carbens hydrolysiert werden können, wodurch es zu einer Passivierung des NHC kommt. Bei der Verwendung von 2-Brom-1-phenylpropan-1-on **162** konnten in ESIMS-Messungen nur Spuren des Adduktes **163** detektiert werden (Abbildung 5.42).

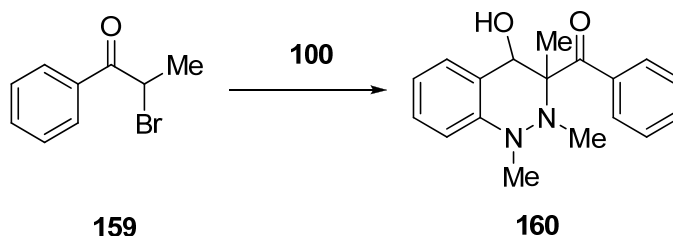


Abbildung 5.42: Untersuchung zur Darstellung des (4-Hydroxy-1,2,3-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydrocinnolin-3-yl)(phenyl)methanons **163**

Ein großer Unterschied kann auch in der Reaktionsfähigkeit von zyklischen und nichtzyklischen Ketonen bemerkt werden, was durch die höhere Enolisierbarkeit der letztgenannten zustande kommt. Wie schon in Kap- 4.2 beschrieben, können enolisierende Ketone keine Addukte mit den Ylid **101** bilden. Erwartungsgemäß reagiert 2-Brom-2-methyl-1-phenylpropan-1-on **164** nicht mit dem Betain **100**.

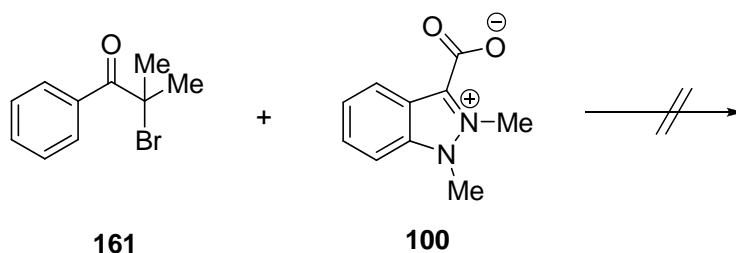


Abbildung 5.43: Versuch, Betain **100** in Reaktion mit 2-Brom-2-methyl-1-phenylpropan-1-on **164** zu bringen

Bei dem Versuch, α -Bromester in dieser Reaktion einzusetzen, wurde das zyklische Addukt **165** mit dem Ethyl-2-bromacetat **166** in 10 % Ausbeute dargestellt.

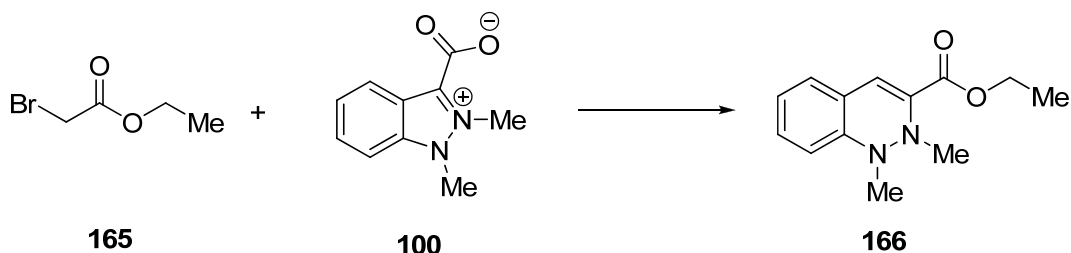


Abbildung 5.44: Darstellung von Ethyl-1,2-dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-carboxylat **166**

Bei Verwendung von Ethyl-2-brompropanoat **167** wurde kein Cinnolinderivat **168** erhalten.

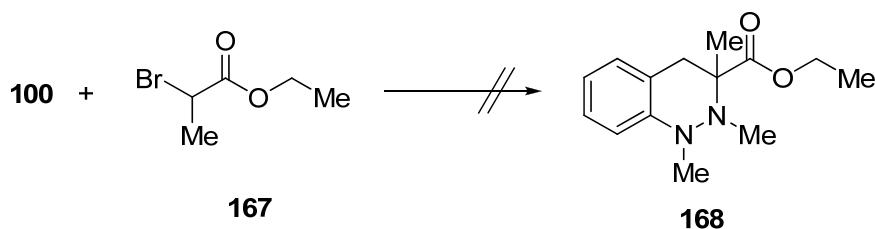


Abbildung 5.45: Untersuchung zur Darstellung von Cinnolinderivat **168**

Anzumerken ist hier, dass dieselbe Tendenz in der Reaktionsfähigkeit vorliegt, die auch bei den α -Halogenketonen beobachtet wurde. Sie ist analog zu der Reaktivität der Verbindungen **86** und **162**, nur sind die Ausbeuten hier viel kleiner.

5.5 Untersuchungen mit Dihalogencarbonylen

In Anbetracht der vielseitigen Untersuchungen von Monohalogencarbonylen konnten wir auch die α,α -Dihalogencarbonyle nicht außer Acht lassen. Auf Grund ihrer Struktur sollten sie nicht weniger interessant für weitere Forschungen sein.

Die erste Verbindung, die von uns untersucht worden ist, war das 1,1-Dibrom-3,3-dimethylbutan-2-on **169**. Es wurde in der Reaktion mit dem Betain **100** im Verhältnis 1 zu 2 eingesetzt. Nach kurzer Erwärmung wurde die Reaktionsmischung säulenchromatographisch getrennt, wobei zwei verschiedene Substanzen isoliert wurden. Die erste Substanz war das

erwartete 1-(1,2-Dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on **170**. Die Identifizierung von **170** wurde dadurch stark kompliziert, dass dieser Stoff erstaunlicherweise mit zwei Molekülen von 1-Brom-3,3-dimethylbutan-2-on **171** isoliert wurde. Das Bromketon **171** konnte säulenchromatographisch oder durch längere Zeit im Hochvakuum nicht abgetrennt werden. Dieses Keton konnte durch die chemischen Verschiebungen der NMR-Signale erkannt werden. Alle Signale entsprechen den in der Literatur beschriebenen ^1H und ^{13}C Daten ^[118, 119]. Zusätzlich konnten im HMBC-Spektrum keine Wechselwirkungen mit anderen Gruppen erkannt werden.

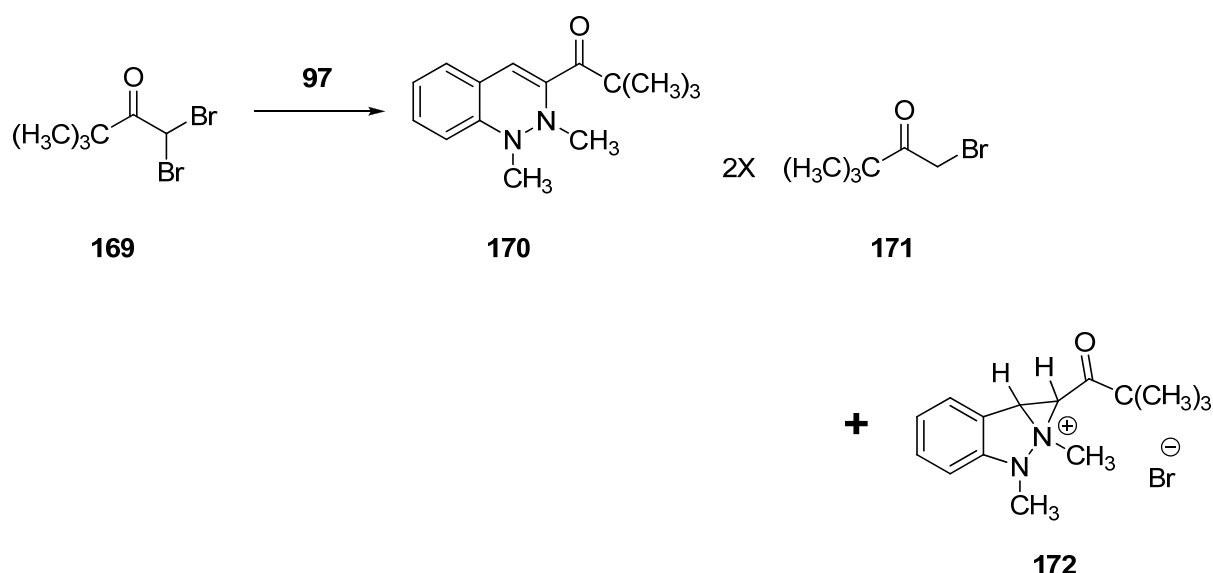
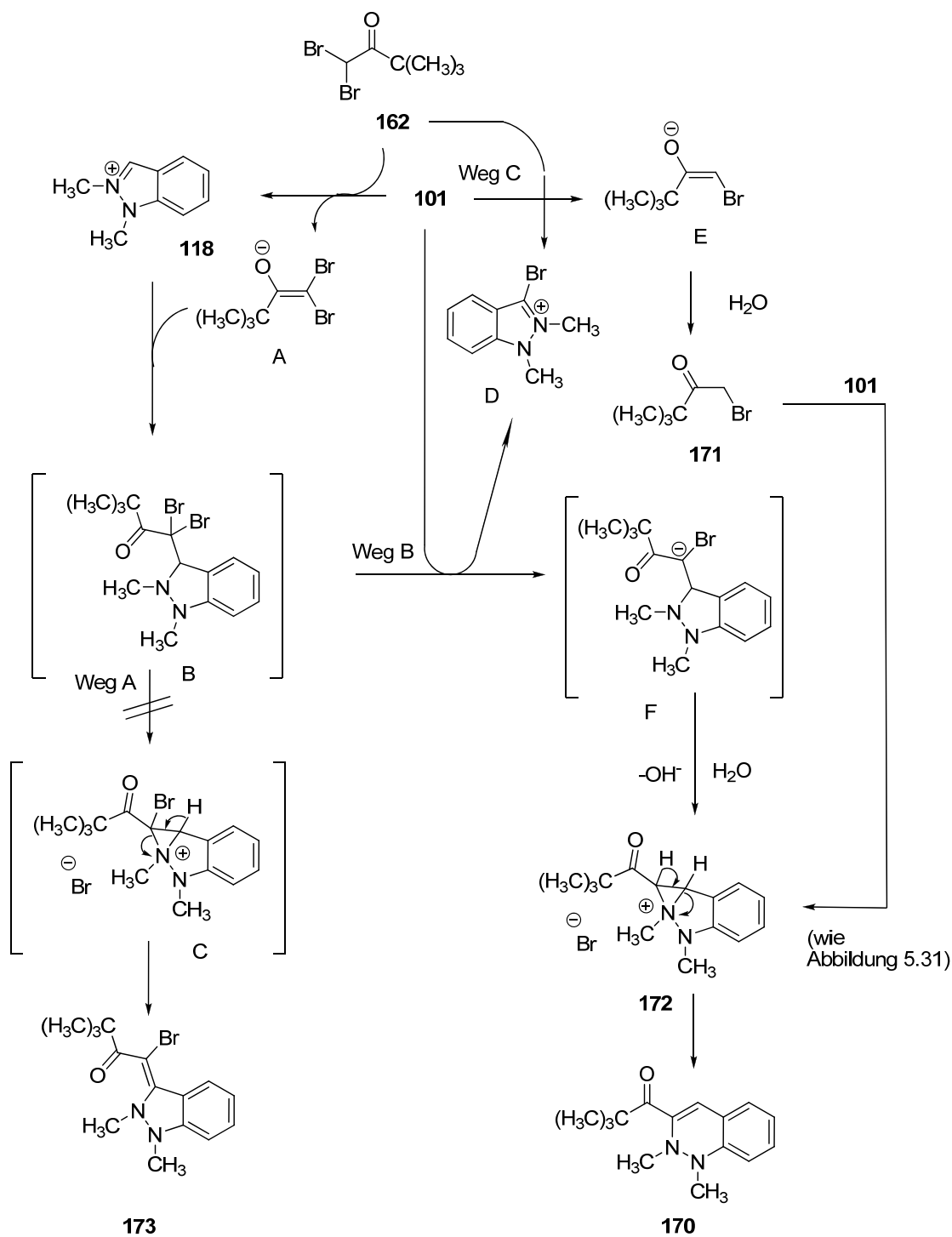


Abbildung 5.46: Versuche mit Dibrompinacolon **169**

Als zweites Produkt wurde die Verbindung **172** gebildet, die eine ähnliche Struktur wie Übergangszustand **148** (Abbildung 5.31) hat. Mit dem Trimethylmethanrest ist diese Verbindung ohne spezielle Bedingungen genug stabil und leicht erhältlich. Durch Analyse der NMR-Spektren wurde die Anwesenheit von bis zu 10 % an **170** gezeigt. In EIMS-Spektrum wurde die Signale mit $m/z = 277$ (100), entsprechend den 1-Brom-3,3-dimethylbutan-2-on **171**, und $m/z = 147$ (15) des Indazoliumkations nachgewiesen. Solch ein Indazoliumsignal ist für den Cinnolinring nicht charakteristisch. Das ESIMS-Spektrum zeigte die Anwesenheit des

Kationen **172** mit $m/z = 245$ (60), und erwartungsgemäß auch das stabilere Addukt **170** mit Natrium $m/z = 267$ (100).

Diese etwas unerwarteten Ergebnisse zwingen uns, über den Mechanismus dieser Reaktion nachzudenken. Die Deprotonierung von **162** und Bildung des Addukts **B** sind sehr wahrscheinlich. Der weitere Verlauf der Reaktion nach dem Weg A (Abbildung 5.47) sollte zur Bildung des Dihydroindazolderivats **166** führen, welches jedoch nicht isoliert wurde. Daher kann es bedeuten, dass das Intermediat F durch das vorhandene Carben **101** und Wasser (Weg B, Abbildung 5.47) zur Verbindung **172** reduziert wurde. Das Wasser stammt dabei aus dem Kristallwasser des eingesetzten Betains. Die Verbindung **172** kann nach dem bekannten Schema zum Cinnolin **170** umgewandelt werden. Eine Besonderheit dieser Reaktion konnte jedoch noch nicht gelöst werden. Auf jedes Molekül des Cinnolins **163** kommt noch die Bildung von mindestens 2 Molekülen des Bromketons **171**. Demnach muss die Reduktion des Dibromketons **169** mit ausreichend großer Geschwindigkeit ablaufen. Das Monobromketon **163** kann dabei nach dem Weg C zur Verbindung **170** reagieren. Die Frage, in welcher Weise diese Reduktion läuft, bleibt dabei noch offen. Unserer Meinung nach verläuft die Reaktion auf zwei parallelen Wegen, (Weg B und C) allerdings mit unterschiedlicher Geschwindigkeit.

Abbildung 5.47: Reaktionsmechanismus der Reduktion von α, α -Dibromketonen

Bei der Verwendung von 2,2-Dibrom-1-(4-bromphenyl)ethanon **174** wurde unter gleichen Bedingungen ein Produkt dargestellt (Abbildung 5.48), das sich als das bereits eben erwähnte Cinnolin **150** erwies. Alle spektroskopischen Daten entsprechen dem zuvor dargestellten Addukt.

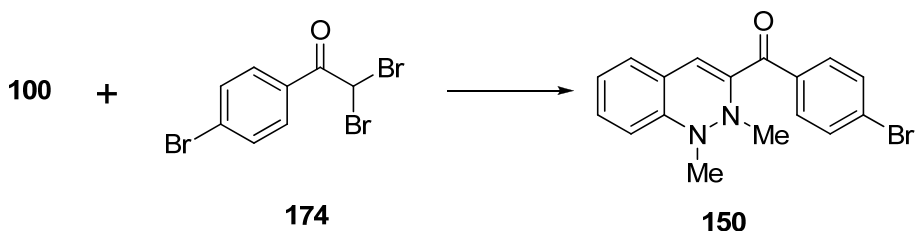


Abbildung 5.48: Darstellung von **150** aus 2,2-Dibrom-1-(4-bromphenyl)ethanon **174**

Werden die Ausgangsubstanzen und das Produkt miteinander verglichen, kann man vermuten, dass diese Reaktion ähnlich dem Mechanismus von Abbildung 5.47 verläuft.

Die Verwendung von Dichloracetophenon ergibt nicht das erwartete Produkt. Aus dieser Reaktion wurde als einziger Stoff nur das Indazoliumchlorid dargestellt. Die restliche Mischung konnte nicht weiter getrennt werden. Solches Ergebnis bestätigt die Reduktionsfähigkeit vom Ylid **101**. Da die Bindung zwischen C-Cl stärker ist als zwischen C-Br, sollten entsprechende Chlorverbindungen nicht so leicht reagieren wie die Bromderivate. Aus diesem Grund bietet das Dichloracetophenon kein Cinnolin. Aus dem heminalen Dichloraceton, Ethyldichloracetat und Ethyldibromacetat wurden auch nur nicht trennbare Gemische dargestellt.

5.6 Effiziente Dehalogenierungen

Im Verlauf unserer Arbeiten zur Reaktionsfähigkeit des Indazol-3-ylidens **101** wurde die Fähigkeit des Carbens **101** zur Debromierung der vicinalen Dibromide **175** – **180** zu den Verbindungen **181** – **185** entdeckt (Abbildung 5.49).

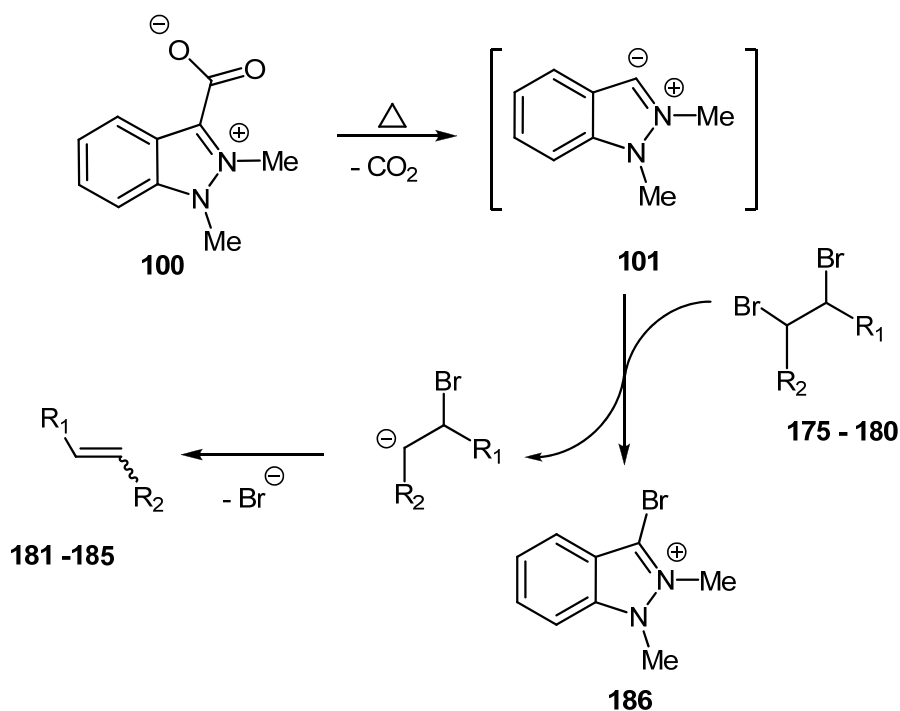


Abbildung 5.49: Dehalogenierungsmechanismus der Dibromide **175 – 180**

Auf diese Weise wurde das Methyl-2,3-dibrom-3-phenylpropiolat **175** mit Hilfe des Indazolium-3-carboxylats **100** in Acetonitril zum Methylzinnamat **181** in 70 % Ausbeute debromiert. In einigen wissenschaftlichen Artikeln wurden Beispiele ähnlicher Reaktionen angeführt. So kann Verbindung **175** beim Erwärmen in DMSO bei 75°C in zwei Stunden^[120], in Anwesenheit von Nickelchlorid und Natriumborhydrid in THF^[121], mit Indium^[122] oder in der ionischen Flüssigkeit 1-Methyl-3-phenylimidazoliumfluorborat^[123] debromiert werden. Der ionische Mechanismus, bei dem Brom gebildet wird, wurde bei der Reaktion mit NHC nicht gefunden. Die Reduktionsreaktion von **175** zu **181** läuft nach einem $\text{E}_{1\text{cb}}$ -Mechanismus, da 3-Bromindazoliumsalz **186** als zweites Produkt isoliert wurde. Das *N*-heterocyclische Carben spaltet im ersten Schritt das Br^\oplus aus dem Substrat, im zweiten Schritt erfolgt die Br^\ominus -Eliminierung unter Bildung des Alkens und Salzes **186**. Dieses Salz kann man aus der Reaktionsmischung in quantitativer Ausbeute abfiltrieren. Es ist ein weißer oder hell-brauner Feststoff, ist an der Luft stabil und hat einen Schmelzpunkt von 198 °C. Bei der Messung der

NMR-Spektren in Deuteriumoxid oder Methanol wurden keine Änderungen nach 6 Stunden bei Raumtemperatur gesehen.

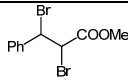
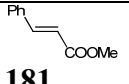
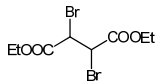
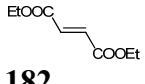
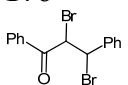
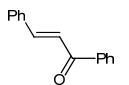
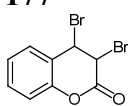
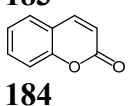
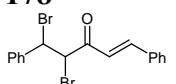
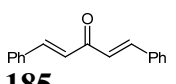
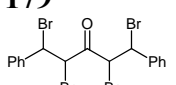
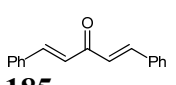
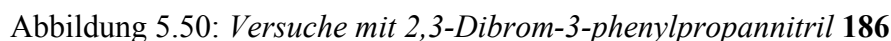
| Notiz | Verwendete Dibromide 175-180 | Dargestellte Alkene 181-185 | Ausbeute (%) | Ref. |
|-------|---|---|--------------|------|
| 1 |  175 |  181 | 70 | 124 |
| 2 |  176 |  182 | 78 | 125 |
| 3 |  177 |  183 | 97 | 126 |
| 4 |  178 |  184 | 82 | 127 |
| 5 |  179 |  185 | 38 | 128 |
| 6 |  180 |  185 | 45 | 128 |

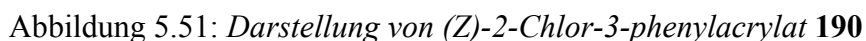
Tabelle 5.1: Ergebnisse des Dehalogenierungsprozess

Tabelle 5.1 sind die bei der Debromierung verwendeten Verbindungen gezeigt. Die Ausbeute der Produkte sind auf den isolierten Stoff berechnet. Die Charakterisierung erfolgte mit Hilfe von spektroskopischen Methoden (^1H und ^{13}C NMR, GC-EIMS). Diese Daten sind identisch mit den in der Literatur beschriebenen.

Im Unterschied zu den angeführten Beispielen in der Tabelle 2 wurde das (*E*)-2-Brom-3-phenylacrylonitril **187** ^[129] als Hauptprodukt aus 2,3-Dibrom-3-phenylpropannitril **186** dargestellt (Abbildung 5.50). In diesem Fall wurde 1,2-Dimethylindazoliumbromid aus NHC **100** gebildet. Das Cinnamonitril **188** ^[130] wurde als Dehalogenierungsprodukt in niedriger Ausbeute synthetisiert.



Diese Methode wurde auch auf das vicinale Dichlorderivat angewendet. Das Methyl-2,3-dichlor-3-phenylpropanoat **189** reagiert zu (*Z*)-2-Chlor-3-phenylacrylat **190** ^[131] in quantitativer Ausbeute. In diesem Fall reagiert das NHC **100** nur als Base. Die stereoselektive Umwandlung von **189** zum **190** durch Triethylamin in Methanol ist in der Literatur ^[132] beschrieben.



Danach haben wir unsere Aufmerksamkeit auf die Bildung von Dreifachbindungen konzentriert. Die Verwendung von Diethyl-2,3-dibrommaleat **191** oder Diethyl-2,3-dibromfumarat **192** führt unter gleichen Reaktionsbedingungen in quantitativer Ausbeute zum Diethylbut-2-in-dioat **193**^[133] (Abbildung 5.52).

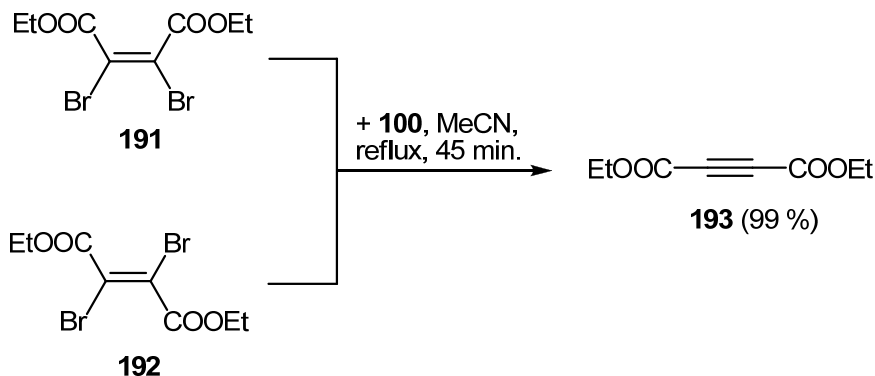


Abbildung 5.52: Darstellung von Acetylendicarbonsäure-diethylester **193**

Analog kann das Ethyl-2,3-dibrom-3-phenylacrylat **194** unter gleichen Reaktionsbedingungen quantitativ zu Ethyl-3-phenylpropiolat **195** ^[134] umgewandelt werden.

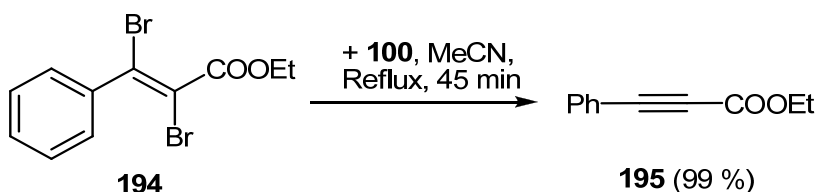


Abbildung 5.53: Debromierung von Ethyl-2,3-dibrom-3-phenylacrylat **194**

Die Analyse der Reaktionsmischung zeigte, dass das (*E*)-Isomer von **194** eine größere Reaktivität als das entsprechende (*Z*)-Isomer aufweist. Nach 45 min Erwärmen unter Rückfluß in Acetonitril in Anwesenheit des Betains **100** konnte mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie und der GCMS-Spektrometrie gezeigt werden, dass sich das vorhandene 3:1 Gemisch (*E*:*Z*) von **194** in ein 1:2 Gemisch (*E*:*Z*) und Phenylpropiolat **186** umgewandelt hat.

Zum Schluss kann man sagen, dass die vorgestellte neue Dehalogenierungsreaktion von vicinalen Dihalogeniden zu Alkenen und Alkinen mittels der *in situ* generierten *N*-heterocyclischen Carben von Indazol sehr effektiv ist.

6 Physikalische Untersuchungen der Betaine

Die Verbindungen **74** – **77** und **100** zeigen in den UV-Spektren deutlich eine Abhängigkeit der Wellenlänge vom Substituenten an C-5. Jede Verbindung besitzt drei intensive Signale zwischen $\lambda = 224$ nm und 328 nm mit bathochromer Verschiebung vom unsubstituierten Betain **100** bis zum 5-Iod-3-carboxylat **77** (Tabelle 6.1). Ein solvatochromer Effekt wurde bei der Verwendung von Wasser, Methanol und Ethanol nicht beobachtet.

| Betaine | Peak 1 | Peak 2 | Peak 3 |
|------------|--------|--------|--------|
| 74 | 228 | 264 | 310 |
| 75 | 230 | 268 | 314 |
| 76 | 230 | 270 | 322 |
| 77 | 238 | 270 | 328 |
| 100 | 224 | 270 | 310 |

Tabelle 6.1: *UV-Absorptionssignale von Carboxylaten*

Bei der Erwärmung der Betaine trat eine Verfärbung nach rot auf, weil das Kohlendioxid abgespalten wurde und die Indazolium-3-carbene **101**, **196** – **199** gebildet werden.

Die Carbene zersetzen sich unter diesen Bedingungen. Mittels hochauflösender Massenspektrometrie (HRESIMS) konnten sie jedoch unter milden Bedingungen als Na-Addukt detektiert werden (Tabelle 6.2).

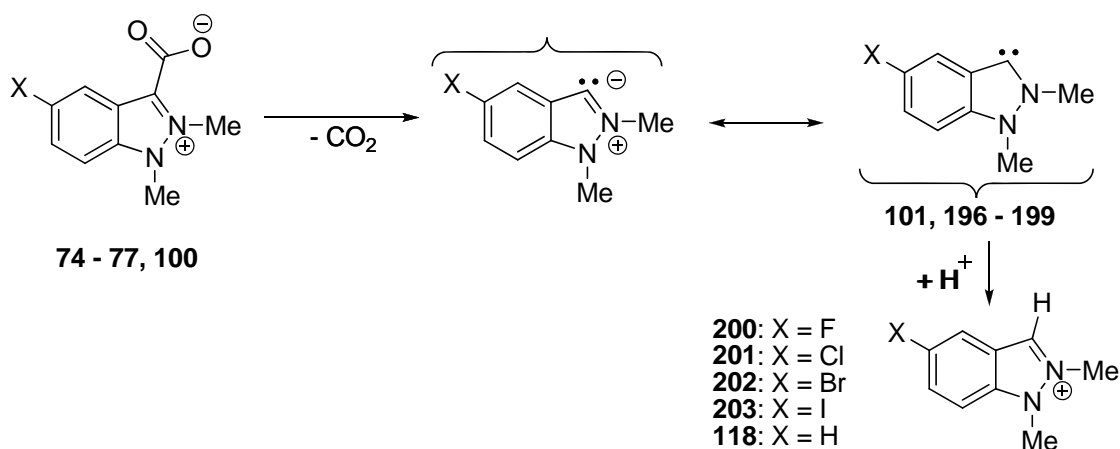


Abbildung 6.1: Carbenbildung und Protonierung

| Carben / Kation | Ber. | Gef. | Formel |
|-----------------|----------|----------|---|
| 196 | 187.0647 | 187.0646 | C ₉ H ₉ FN ₂ Na |
| 197 | 203.0352 | 203.0353 | C ₉ H ₉ ClN ₂ Na |
| 198 | 246.9847 | 246.9847 | C ₉ H ₉ BrN ₂ Na |
| 199 | 294.9709 | 294.9708 | C ₉ H ₉ IN ₂ Na |
| 101 | 169.0742 | 169.0738 | C ₉ H ₁₀ N ₂ Na |
| 200 | 165.0823 | 165.0753 | C ₉ H ₁₀ FN ₂ |
| 201 | 181.0527 | 181.0550 | C ₉ H ₁₀ ClN ₂ |
| 202 | 225.0022 | 225.0024 | C ₉ H ₁₀ BrN ₂ |
| 203 | 272.9883 | 272.9875 | C ₉ H ₁₀ IN ₂ |
| 118 | 147.0917 | 147.0912 | C ₉ H ₁₁ N ₂ |

Tabelle 6.2: HRESIMS-Carben-Detektion

Für die Untersuchungen wurden die Proben **74 – 77** und **100** in Methanol gelöst und in dieser Lösung bei null Volt Fragmentorspannung gemessen. Die Betaine geben scharfe Peaks nach Protonierung des Carbens, d. h. der Indazoliumsalze **118** und **200 – 203**.

Einige Besonderheiten des Betains wurden in DMSO-d₆ Lösung untersucht. Die Indazolium-3-carboxylate bilden bei der Erwärmung *N*-heterocyclische Carbene, die durch die

Protonierung blockiert wurden. In einer Reihe an VTNMR-Experimenten wurde gezeigt, dass das Verhältnis der Betaine und ihrer Salze in DMSO- d_6 von einigen Parametern wie Konzentration, Substituent, Kristallwasser, Temperatur und Zeit abhängig ist. Die Lösung von **74** enthält nach 10 Min. bei 25 °C 25 % von **200**. Unter ähnlichen Bedingungen enthält **75** 25 % an **201**, und **76** 17 % an **202**. Nach 60 Min. bei 80 °C wurde das 5-Chlorindazolium-3-carboxylat **75** ins 5-Chlorindazoliumsalz **201** vollständig umgewandelt, während die 5-Fluor- und 5-Bromsalze entsprechend in 78 % und 58 % Ausbeute dargestellt wurden. Dies bedeutet nicht, dass keine vollständige Zersetzung stattgefunden hat. Ebenso kann die weitere Zersetzung des Betains oder die Anlagerung eines Deuteriums ablaufen, was beides einen großen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Unbekannte Produkte konnten in den NMR-Spektren von allen Proben nachgewiesen werden.

Für die quantitative Bestätigung des Kristallwassers und der Decarboxylierungstemperatur im festen Zustand wurden thermogravimetrische Analysen (TGA) und dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC) verwendet. Die erste der genannten Analysemethoden erlaubt, die Massenänderung in Abhängigkeit von der Temperatur zu registrieren. Abbildung 6.2 demonstriert TGA-Thermogramme als Funktion der Gewichtsänderung gegen die Temperatur für die 5-halogenierten Betaine **74** – **77**.

Die Dynamische Differenz-Kalorimetrie (DDK) (engl.: *Differential Scanning Calorimetry* – DSC) ist ein Verfahren zur Messung der abgegebenen bzw. aufgenommenen Wärmemenge einer Probe bei isothermer Arbeitsweise, Aufheizung oder Abkühlung.

Bei 100 °C wurde das Wasser, das nach fünf Stunden im Vakuum noch geblieben wird, entfernt. In jedem Fall wurde nur ein Äquivalent des Kristallisationswassers abgespalten. Das 5-Iodindazolium-3-carboxylat **77** enthält kein Wasser. Der Decarboxylierungsprozess kann in einem großen Temperaturintervall liegen. Für die Verbindungen **74** – **77**, **100** liegt es zwischen 71 und 191 °C. Die Daten der TGA-Analysen wurden in Tabelle 6.3 eingetragen.

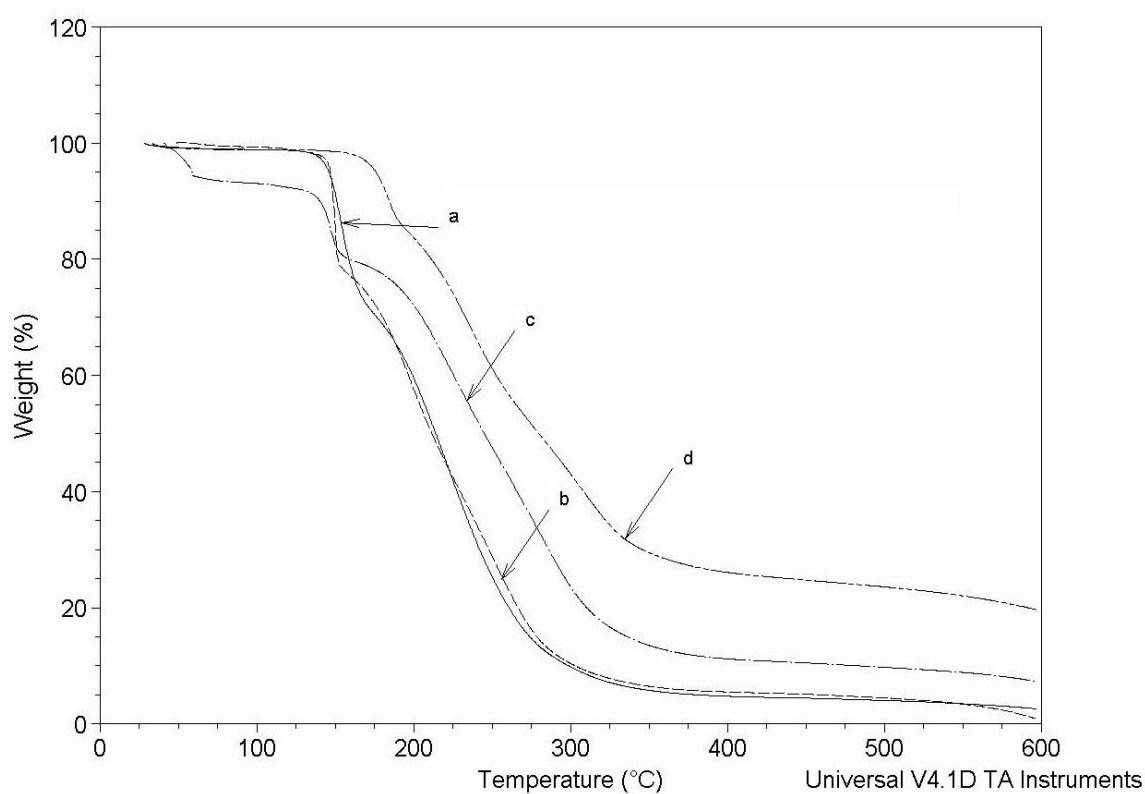


Abbildung 6.2: TGA-Kurve von: a) 5-Fluorcarboxylat **74**, b) 5-Chlorcarboxylat **75**, c) 5-Bromcarboxylat **76**, d) 5-Iodcarboxylat **77**.

| Betain | Temp. Rate, [°C] | Masse- Verlust, [%] | Substanz- Verlust | Ber. Masse [%] |
|------------|---------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
| 74 | 40 - 80 | 1.0 | H ₂ O | 0 |
| | 100 - 170 | 26.1 | CO ₂ | 21.1 |
| 75 | 48 - 94 | 0.6 | H ₂ O | 0 |
| | 94 - 153 | 20.5 | CO ₂ | 19.6 |
| 76 | 40 - 92 | 6.7 | H ₂ O | 6.3 |
| | 92 - 154 | 12.3 | CO ₂ | 16.4 |
| 77 | 33 - 71 | 1.0 | H ₂ O | 0 |
| | 71 - 191 | 12.7 | CO ₂ | 13.9 |
| 100 | 33 - 116 | 8.9 | H ₂ O | 8.7 |
| | 116 - 152 | 19.6 | CO ₂ | 23.1 |

Tabelle 6.3: TGA-Untersuchungen

Die niedrigsten Decarboxylierungstemperaturen haben die Chlor- und Bromderivate **75** und **76**. Im Gegensatz dazu decarboxyliert das 5-Iodindazolium-3-carboxylat **77** in festem Zustand erst bei 191 °C.

Abbildung 6.3 zeigt eine Kombination der DSC- und TGA-Kurven für das unsubstituierte Betain **100**. Der endotherme Prozess bei 98.6 °C, der den Kristallisationswasserverlust zeigt, korreliert mit dem entsprechenden Gebiet des TGA.

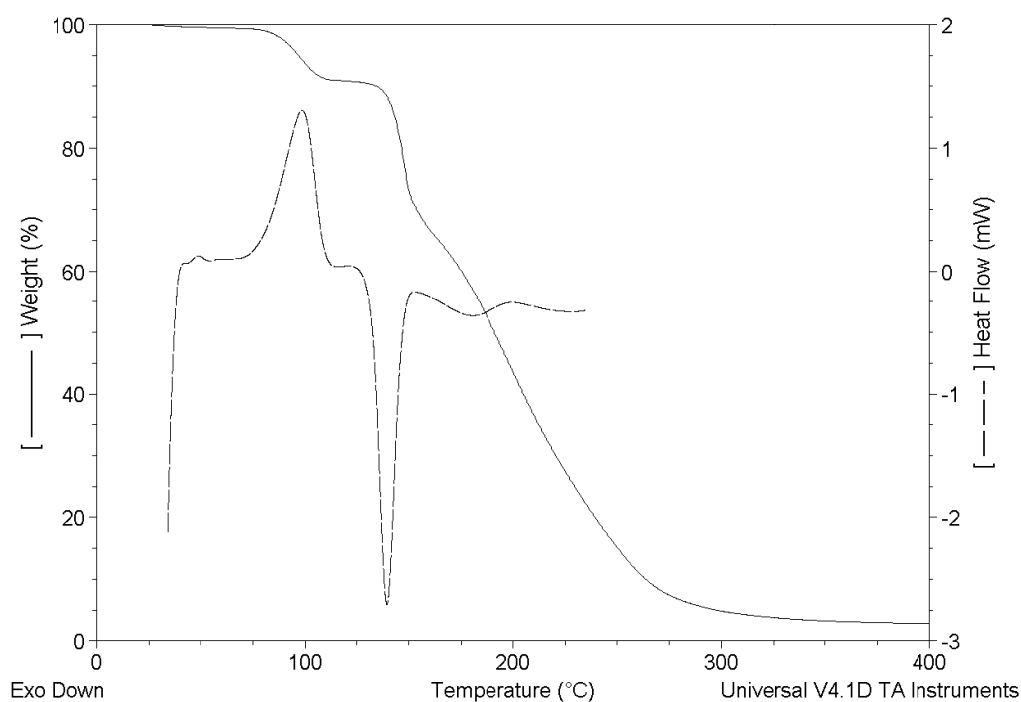


Abbildung 6.3: *Kombination der TGA und DSC-Kurven von 100*

Die Decarboxylierung kann man bei 139.5 °C als exothermen Prozess beobachten. Diese Größe entspricht dem Signal des Massenverlustes als Folge der Abspaltung von Kohlendioxid in der TGA-Kurve. Ähnliche Kurven wurden für die anderen Verbindungen **74** – **77** erhalten (siehe Anlagen). Daten der DSC-Untersuchungen wurden in die Tabelle 6.4 eingetragen.

| Betain | Heiz. Rate [°C] ^[a] | Enthalpy des Prozesses [J/g] |
|------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| 74 | 147.1 | 121.7 |
| 75 | 138.4 | 329.8 |
| 76 | 90.9 | -132.6 |
| | 138.9 | 119.6 |
| 77 | 167.3 | 71.3 |
| 100 | 98.6 | -196.6 |
| | 139.5 | 201.0 |

Tabelle 6.4: DSC Untersuchungen von Betaine

Um an weitere Informationen speziell über die thermische Decarboxylierung zu gelangen, untersuchten wir ausgewählte Beispiele unserer Betaine durch IR- und Raman-Spektroskopie. Die Betaine wurden hierbei in der festen Phase als Kaliumbromidpreßlinge untersucht. Zunächst wurden IR- und Raman-Spektren von 5-Fluor-, 5-Chlor- und dem nicht substituierten Betain bei Raumtemperatur aufgenommen, berechnet und die beobachteten Banden zugeordnet. Die Region zwischen $1700 - 700 \text{ cm}^{-1}$ ist hierfür besonders interessant. Die theoretischen Spektren wurden von unserem Kooperationspartner Prof. Javier Ramírez (Málaga, Spanien) durch die B3PW91/6-31G(d,p)-Methode berechnet. Abbildung 6.4 zeigt alle Spektren.

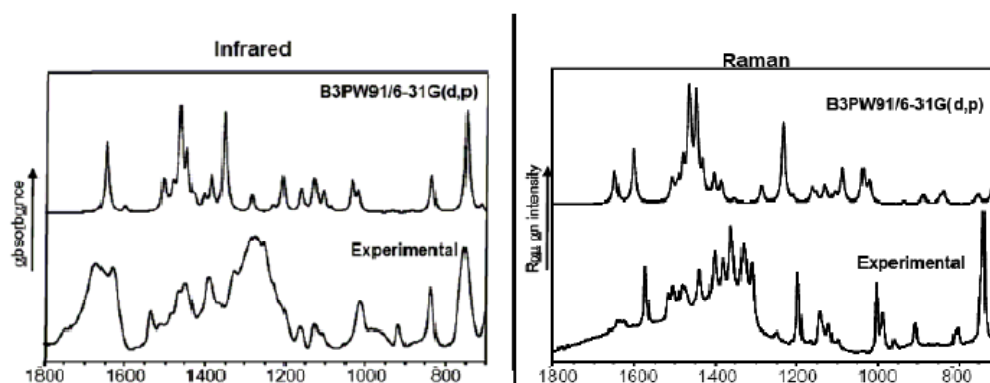


Abbildung 6.4: Gemessene und berechnete IR - und Ramanspektren des Carboxylats **100**

Mithilfe quantenchemischer Berechnungen wurde schließlich das Potential der Energieverteilung (Potential Energy Distribution PED) erhalten. Tabelle 6.5 faßt theoretische und praktische Spektren zusammen.

| | IR | Raman | Ber. | I(IR) | I(Raman) | das Potential der Energieverteilung |
|-----------------|------|-------|------|-------|----------|---|
| v ₁ | 1657 | 1630 | 1685 | 331 | 17 | 100 v(CO ₂ ⁻) |
| v ₂ | 1607 | | 1655 | 54 | 14 | 72 v(Benzol), 25 v(Pyraz) |
| v ₃ | | 1572 | 1601 | 6 | 27 | 80 v(Benzol) |
| v ₄ | | 1517 | 1536 | 32 | 28 | 56 v(Pyraz) |
| v ₅ | 1513 | 1508 | 1525 | 20 | 22 | 37 v(Pyraz), 28 v(Benzol), 27 δ(Pyrazol) |
| v ₆ | | 1484 | 1485 | 11 | 31 | 56 δ(CH ₃), 22 v(Pyraz) |
| v ₇ | 1474 | 1476 | 1472 | 51 | 25 | 40 δ(CH ₃), 20 v(Pyraz), 20 v(Benzol) |
| v ₈ | | 1443 | 1442 | 31 | 65 | 60 δ(CH ₃) |
| v ₉ | 1434 | 1436 | 1438 | 6 | 10 | 80 δ(CH ₃) |
| v ₁₀ | 1405 | 1409 | 1406 | 64 | 6 | 69 δ(CH ₃) |
| v ₁₁ | 1363 | 1363 | 1398 | 28 | 25 | 58 v(Benzol), 25 δ(CH) |
| v ₁₂ | 1379 | 1377 | 1389 | 15 | 4 | 52 v(Benzol), 25 v(Pyraz) |
| v ₁₃ | 1341 | 1342 | 1370 | 40 | 24 | 55 v(Pyraz) |

| | | | | | | |
|-----------------|------|------|------|-----|----|--|
| v ₁₄ | 1320 | 1317 | 1347 | 241 | 43 | 65 v(CO ₂ ⁻) |
| v ₁₅ | 1246 | 1247 | 1239 | 2 | 43 | 34 δ(CH), 26 v(Pyraz) |
| v ₁₆ | 1194 | 1195 | 1194 | 7 | 20 | 27 δ(N-CH ₃), 21 v(Benzol) |
| v ₁₇ | 1163 | 1168 | 1160 | 6 | 2 | 61 δ(CH) |
| v ₁₈ | | 1141 | 1139 | 0 | 2 | 95 r(CH ₃) |
| v ₁₉ | 1130 | 1124 | 1125 | 22 | 14 | 39 δ(CH) |
| v ₂₀ | | 1103 | 1104 | 3 | 18 | 54 r(CH ₃) |
| v ₂₁ | 1102 | | 1096 | 12 | 8 | 48 r(CH ₃), 31 v(Pyraz) |
| v ₂₂ | 991 | 999 | 1012 | 16 | 18 | 60 v(Benzol) |
| v ₂₃ | 962 | 964 | 966 | 10 | 7 | 64 δ(Benzol) |
| v ₂₄ | 907 | 908 | 905 | 17 | 7 | 24 δ(N-CH ₃), 24 v(Benzol), 21 v(Pyraz) |
| v ₂₅ | 860 | 861 | 848 | 1 | 2 | 93 γ(Benzol) |
| v ₂₆ | 816 | 808 | 784 | 127 | 3 | 59 δ(CO ₂ ⁻), 20 v(C-CO ₂ ⁻), 20 δ(Benzol) |
| v ₂₇ | 761 | 762 | 748 | 60 | 3 | 100 γ(Benzol) |
| v ₂₈ | 748 | 743 | 739 | 35 | 7 | 38 δ(CO ₂ ⁻), 20 δ(Benzol) |

Tabelle 6.5: *Potential der Energieverteilung*

Zudem konnten die quantenchemischen Berechnungen genutzt werden, um die Energiewerte der chemischen Bindungen zu erhalten. Im Hinblick auf die Theorie der Pseudokreuzkonjugation ist der Wert der *union bond* zwischen dem positiven und dem negativen Bauteil der Betaine am interessantesten. Man erhält einen Wert von 2.75 mdyn/Å für diese Bindung. Dieser Wert ist etwa halb so groß wie für eine normale C-C-Bindung erwartet, und bestätigt daher die Möglichkeit der leichten Eliminierung von Kohlendioxid bei niedriger Temperatur. Die berechnete Bindungslänge des kationischen Bauteils zur Carboxygruppe des Betains ist etwas länger als bei der Einkristallanalyse gefunden ^[135] (1.5196(13) Å), da ein Wert von 1.568 Å berechnet wurde; die Abweichung beträgt daher etwa 6 %. Berechnet wurde nicht nur das Betain, sondern auch sein Decarboxylierungsprodukt

(Abbildung 6.5). Durch die Decarboxylierung werden die Energiewerte und die Längen der Bindungen des Benzolrings nicht sehr beeinflusst, während die analogen Werte des Pyrazolrings sehr große Unterschiede zeigen.

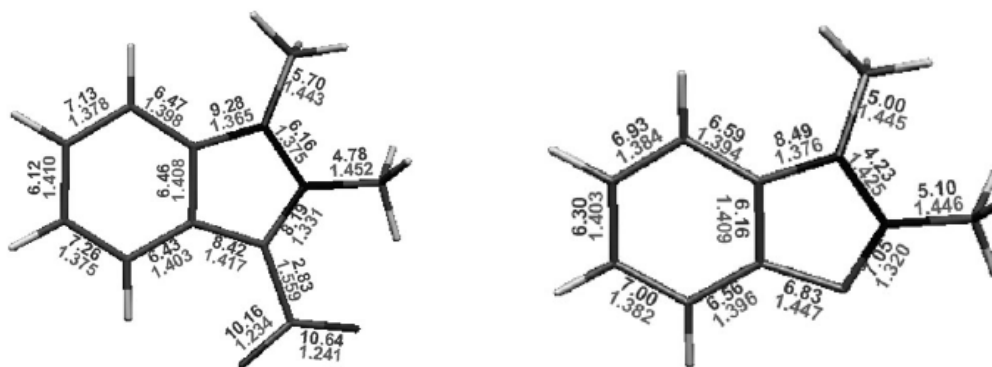


Abbildung 6.5: Berechnungen der Bindungslängen von Betain **100** und seines Carbens **101**

Ebenso sind die permanenten Dipolmomente von Betain und Carben sehr unterschiedlich. So hat das Betain ein Dipolmoment von 11.49 D, und das entsprechende Carben eines von 4.16 D (Abbildung 6.6).

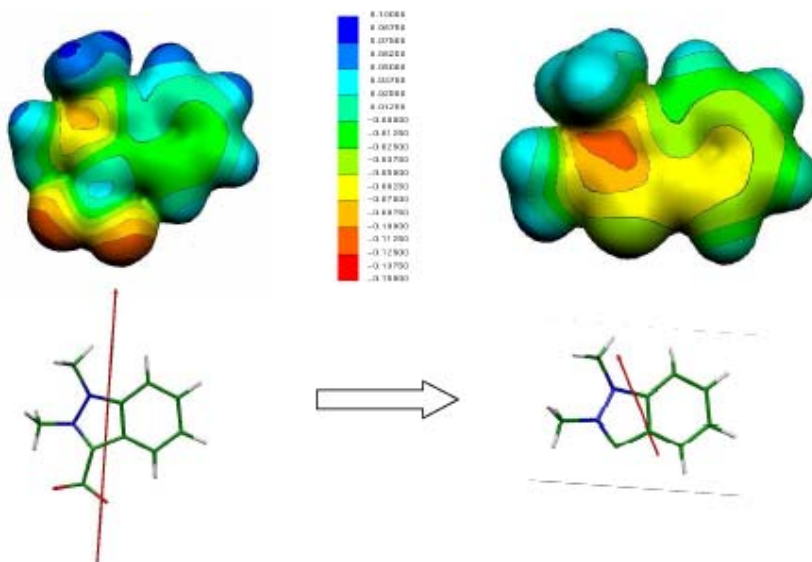


Abbildung 6.6: Ladungsverteilung ins Betain **101** und seinem Carben **102**

Der Änderung des Dipolmomentes durch die Decarboxylierung liegt eine unterschiedliche Ladungsverteilung beider Moleküle zugrunde. Die qualitative Darstellung in Abbildung 6.6 zeigt deutlich räumlich voneinander getrennte Molekülteile entgegengesetzter Ladung. Die negative Ladung ist nur auf Carboxygruppe des Betains lokalisiert, während sich die Ladungen im Carben ausgleichen (Abbildung 6.7). Auch dies steht im Einklang mit der Theorie der Pseudokreuzkonjugation.

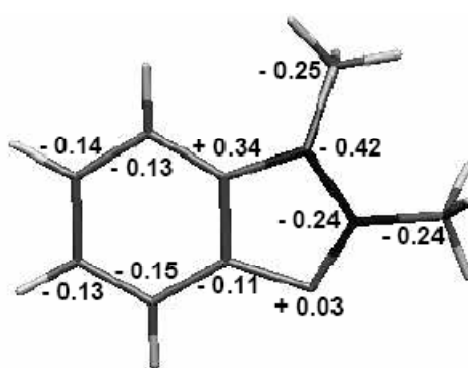


Abbildung 6.7: Berechnungen der Ladungsverteilung ins Carben

Desweiteren wurden durch die quantenchemischen Rechnungen Erkenntnisse über den Decarboxylierungsprozess gewonnen. Vom praktischen Standpunkt aus gesehen sind die wichtigsten Charakteristiken die Aktivierungsenergie und die Reaktionsenthalpie. Nach den Berechnungen haben wir in der Reihe der H / F / Cl-substituierten Betaine folgende Werte der Aktivationsenergie (12.3; 11.8; und 11.4 Kcal/mol) und der Enthalpie (-17.3, -16.4, und -15.9 Kcal/mol) gefunden (Abbildung 6.8). Die Aktivierungsenergien zeigen eine gute Korrelation mit den experimentellen Decarboxylierungstemperaturen, denn die bereits erwähnten TGA-Analysen zeigen die identische Reihenfolge: Unsubstituiertes Betain **100** (116-152 °C), 5-Fluorcarboxylat **74** (100-170 °C) und 5-Chlorcarboxylat **75** (94-153 °C).

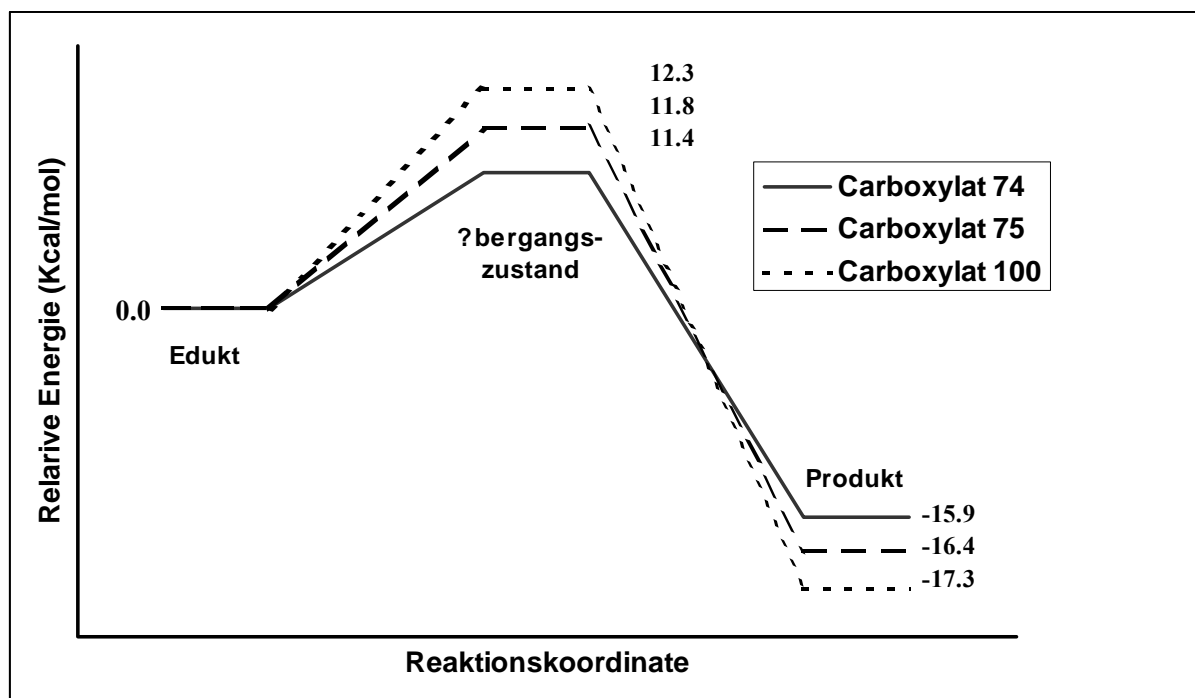


Abbildung 6.8: Aktivierungsenergie der Decarboxylierung der Carboxylate **74**, **75**, **100**

Schließlich wurde die Decarboxylierung durch temperaturabhängige IR- und Raman-Messungen beobachtet. Erwartungsgemäß bewirkt eine Temperaturerhöhung eine Abschwächung der Banden des Betains, wobei gleichzeitig neue Absorptionsbanden wachsen, die den Berechnungen zufolge zum Carben gehören (Abbildung 6.9, Abbildung 6.10). Während des Prozesses detektiert man zudem eine in der Intensität ansteigende Bande bei 2335 cm^{-1} der asymmetrischen Schwingung von Kohlendioxid. Dieses sammelt sich offenbar während der Erwärmung in der festen Matrix des KBr-Preßlings.

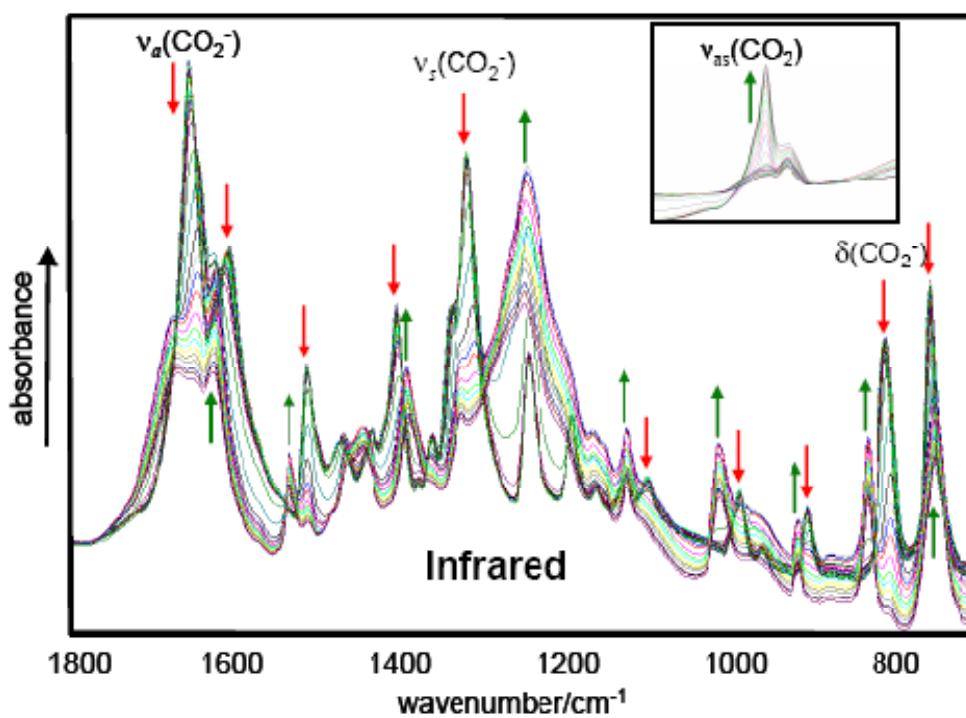


Abbildung 6.9: IR-Spektrum des Betains 100 bei Erwärmung

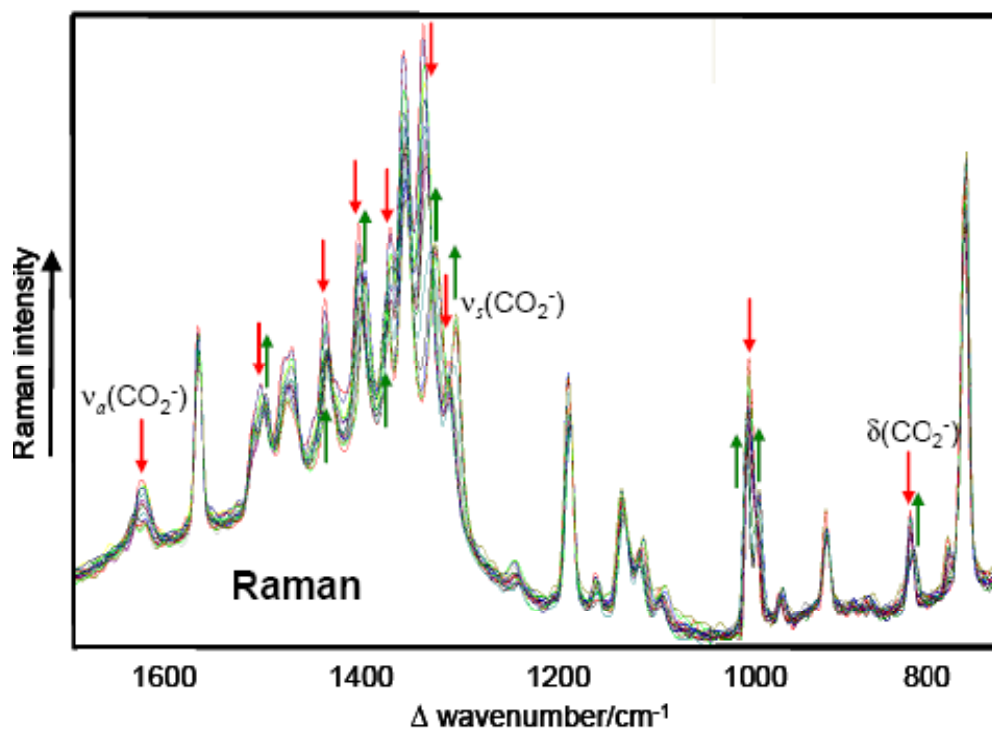


Abbildung 6.10: Raman-Spektrum des Betains 100 bei der Erwärmung

7 Zusammenfassung

Die Chemie der pseudokreuzkonjugierten mesomeren Betaine (PCCMBs) des Indazols, speziell der Indazolium-3-carboxylate, ist ein bisher nicht beachtetes Gebiet der organischen Chemie. Nicht mehr als zwanzig Arbeiten wurden bisher im Umfeld dieses Themas veröffentlicht. Doch bleibt dieses Thema sehr interessant, da es für die Forschung neue Perspektiven eröffnet. Es ermöglicht viele Synthesemöglichkeiten, und damit verbunden Anwendungen in unterschiedlichen Bereichen der Chemie und angrenzender Gebiete.

In unserer Arbeit wollten wir neue Synthesewege von PCCMBs untersuchen, ihre physikalischen Eigenschaften studieren und sie ebenso in verschiedenen Abfangreaktionen erproben.

Indazolium-3-carboxylate spalten thermisch Kohlendioxid ab, wobei sich *N*-heterocyclische Carbene des Indazols bilden. Wir untersuchten die Gesetzmäßigkeiten dieses Prozesses durch TGA-, DSC-, NMR-, ESIMS- sowie temperaturabhängige IR- und Ramanspektroskopie, so daß wir sowohl Erkenntnisse zu Vorgängen in Lösung wie im Feststoff erlangen konnten. Miteinbezogen in unsere Untersuchungen waren Abhängigkeiten vom Substituenten der PCCMBs, einschließlich der optischen Eigenschaften.

Der wichtigste Teil der Arbeit beschäftigt sich jedoch mit Synthesemethoden der Betaine, wobei sich zeigte, dass Betaine mit elektronenziehenden Substituenten schwer erhältlich sind.

Die Decarboxylierung der Betaine zu Carbenen wurde in zahlreichen Abfangreaktionen untersucht, insbesondere mit Schwefel, Heterocumulenen, Aldehyden und Ketonen, Monohalogenketonen, heminalen und vicinalen Dihalogencarbonylen und Acetylenen. Im Verlauf dieser Forschungen wurden viele neue Verbindungen wie Thione, Amidate, Ester etc., wie auch neue Klassen von polyheterocyclischen Verbindungen dargestellt, darunter einige neue Ringsysteme. Hierbei wurden auch neue Mechanismen von Ringerweiterungen von Indazol zu Cinnolin entdeckt.

Es wurde weiterhin gefunden, dass die *N*-heterocyclischen Carbene, die bei der Decarboxylierung von PCCMBs erzeugt werden, nicht nur oxidierende (Estersynthese), sondern auch reduzierende Eigenschaften in Bezug auf Halogenaliphaten besitzen.

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur nach Dr. TOTOLLI der Firma BÜCHI bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Siedepunkte: Die angegebenen Siedepunkte sind die bei der Destillation gewonnenen unkorrigierten Siedepunkte.

IR-Spektroskopie: Die Spektren wurden aufgenommen mit einem VECTOR 22 FTIR der Firma BRUKER. Die Aufnahme der Spektren erfolgte bei Flüssigkeiten und Ölen als Film zwischen Natriumchlorid-Platten. Feststoffe wurden als Kaliumbromidpreßling (2.5 %) vermessen. Die Lage der Schwingungsbanden ist in cm^{-1} angegeben.

^1H -NMR-Spektroskopie: Verwendet wurden die Geräte AVANCE 400 (400 MHz) und AVANCE DPX 200 (200 MHz) der Firma BRUKER. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in ppm. Die Messungen wurden in deuteriertem Chloroform oder deuteriertem Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel mit Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta = 0$ ppm) durchgeführt. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, wobei folgende Abkürzungen Verwendung finden: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, b = breites Signal, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J werden in Hertz (Hz) angegeben. Für die genaue Zuordnung der Signale wurden soweit nötig HH-COSY-, HSQC- und HMBC-Messungen durchgeführt.

^{13}C -NMR-Spektroskopie: Verwendet wurden die Geräte AVANCE 400 (100 MHz) und AVANCE DPX 200 (50 MHz) der Firma BRUKER. Die Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen. Als Lösungsmittel und interne Standards dienen deuteriertes Chloroform und deuteriertes Dimethylsulfoxid. Die chemische Verschiebung δ

wird in ppm angegeben. Die Anzahl der am jeweiligen Kern α -ständigen Wasserstoffatome wurde nach der DEPT-135-Methode bestimmt. Die Kennzeichnung des Substitutionsgrades erfolgt durch: (+) = primär/tertiär, (-) = sekundär, (O) = quartär.

Massenspektrometrie: Verwendet wurden die Massenspektrometer HP 5989B über Direkteinlass oder über einen HP 5890 Series II Gaschromatographen der Firma HEWLETT PACKARD und SATURN 2100T mit Gaschromatographen der Firma VARIAN. Angegeben sind die relativen Massen (m/z), in Klammern die relativen Intensitäten in Prozent (%) bezogen auf das intensivste Signal.

ESIMS-Spektrometrie: Die ESIMS-Spektren wurden an einem LC-MSD Serie 1100 der Firma HEWLETT PACKARD/AGILENT bei einer Trocknungsgastemperatur von 300 °C, einer Kapillarspannung von 3000 Volt und einer Fragmentorspannung von 0 Volt gemessen, falls nicht anders angegeben. Die Proben wurden in absolutem HPLC-reinem Methanol gelöst und direkt aus Methanol gesprüht.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie: HRESIMS-Messungen wurden an einer AQUITY-UPLC (Waters) gekoppelt mit einem Q-ToF Premier (Waters) mit der Standard-Elektrospray-Quelle im Lockspray Modus durchgeführt.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden am Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Universität Braunschweig mit einem „Elementar Analyzer“ Modell 1106 der Firma CARLO ERBA INSTRUMENTAZIONE und am Institut für Technische Chemie der Technischen Universität Clausthal mit einem VARIO EL 2 der Firma ELEMENTAR durchgeführt.

Chromatographie: Die Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelaluminiumfolie (PF 254, Firma MERCK) verfolgt. Zur Detektion der Substanzen diente die Fluoreszenzlöschung bei 254 nm, die Färbung erfolgte durch Besprühen mit den

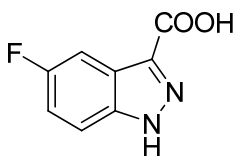
gängigen Reagenzien und Schwärzung mit einem Heißluftgebläse. Die präparative Säulenchromatographie erfolgte auf Kieselgel 60 (230 - 400 mesh) der Firma MERCK mit Gemischen von Petrolether (PE) und Essigsäureethylester (EE) oder mit reinem Methanol, wenn nicht anders angegeben. Die benutzten Lösungsmittel wurden durch einfache Destillation gereinigt.

Röntgenstrukturanalysen: Die Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem Röntgen-Einkristalldiffraktometer STOE IPDS II mit Cryostream COOLER 700 (OXFORD CRYOSYSTEMS) am Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Clausthal aufgenommen.

Literaturbekannte Verbindungen wurden nur über die NMR-Spektroskopie nachgewiesen. Alle anderen Chemikalien, deren Herstellung nicht im folgenden beschrieben wird, wurden von den Herstellern ALDRICH, FLUKA oder MERK käuflich erworben. Die Lösungsmittel wurden bei Bedarf nach Standardmethoden getrocknet und entgast^[136, 137].

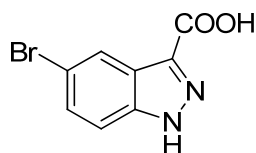
8.2 Versuche zu Kapitel 3

5-Fluorindazol-3-carbonsäure 62



¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.94 (s, 1 H), 13.07 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H) ppm.

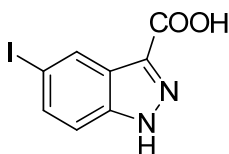
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-d₆): δ = 163.4, 158.3 (d, J = 235 Hz), 139.1, 138.0 (d, J = 2 Hz), 122.5 (d, J = 10.7 Hz), 116.0 (d, J = 27.6 Hz), 112.9, 104.9 (d, J = 24.3 Hz) ppm.

5-Bromindazol-3-carbonsäure 64

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.36 (br. s, 2 H), 8.23 (dd, 1 H, J = 1.8, 0.64 Hz), 7.67 (dd, 1 H, J = 8.82, 0.64 Hz), 7.56 (dd, 1 H, J = 8.82, 1.8 Hz) ppm.

^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.4, 139.8, 135.5, 129.2, 123.8, 123.3, 115.1, 113.3 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3170, 2937, 1689, 1472, 1250 cm^{-1} .

5-Iodindazol-3-carbonsäure 65

5-Aminoindazol-3-carbonsäure (6.1 g, 34.5 mmol) wurde in Schwefelsäure (60 %, 25 ml) suspendiert, unter Rückfluss erhitzt und danach auf 0 °C abgekühlt. Bei intensiver Rührung wurde portionsweise Natriumnitrit (7.5 g, 108 mmol) innerhalb 45 Min. zugegeben. Die Mischung wurde zusätzlich noch 30 Min. bei 0 °C gerührt. Der Überschuß des Nitrits wurde mit Harnstoff neutralisiert. Der pH-Wert wurde sodann mit Na_2CO_3 in einem Bereich von pH 3 – 4 eingestellt. Das Kaliumiodid (15 g, 90 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch dann 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Essigsäure umkristallisiert. Es resultierte 5-Iodindazol-3-carbonsäure (6.65 g, 23.1 mmol) als grauer Feststoff mit einem Schmelzpunkt 274 – 276 °C in 67 % Ausbeute.

^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.96 (br. s, 1 H), 13.16 (br. s, 1 H), 8.45 (dd, 1 H, J = 1.66, 0.64 Hz), 7.70 (dd, 1 H, J = 8.7, 1.66 Hz), 7.53 (dd, 1 H, J = 8.7, 0.64 Hz) ppm.

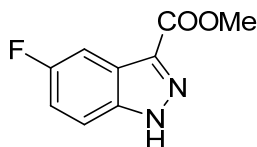
^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ = 163.3, 140.0, 134.9, 134.4, 129.6, 124.6, 113.3, 87.2 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3243, 1688 cm^{-1} .

Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Darstellung der Indazol-3-carbonsäure-methylester

In 300 ml Methanol wurden Indazol-3-carbonsäure (2.45 g, 15 mmol) und 15 ml konz. Schwefelsäure für 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die entstehende Lösung wurde im Vakuum konzentriert und die resultierende Masse in 400 ml Wasser eingetragen. Die wässrige Suspension wurde mit NaHCO_3 neutralisiert. Das entsprechende Produkt wurde dann mit Dichlormethan extrahiert und säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE = 2:1). gereinigt.

5-Fluorindazol-3-carbonsäure-methylester 74



5-Fluorindazol-3-carbonsäure (968 mg; 5.4 mmol) wurde eingesetzt. Methyl-5-fluorindazol-3-carboxylat resultierte als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 208 °C in 63 % (660 mg) Ausbeute.

^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 14.10 (s, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H) ppm.

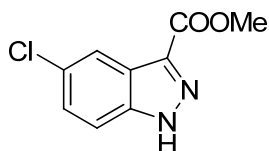
^{13}C NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ = 162.2, 158.5 (d, J = 235 Hz), 137.9, 135.0 (d, J = 5.8 Hz), 122.3 (d, J = 11.1 Hz), 116.3 (d, J = 27.6 Hz), 113.0 (d, J = 9.9 Hz), 104.8 (d, J = 24.7 Hz), 51.6 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3283, 1727, 1481, 1224 \text{ cm}^{-1}$.

EIMS (70 eV): m/z (%) = 194 (100).

HRESIMS: $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}_2$: ber. 195.0564;
gef. 195.0565.

5-Chlorindazol-3-carbonsäure-methylester 75



5-Chlorindazol-3-carbonsäure (3.0 g; 15.2 mmol) wurde eingesetzt. Methyl-5-chlorindazol-3-carboxylat resultierte als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 212 °C in 43 % (1.8 g) Ausbeute.

^1H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 14.14$ (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.95 (s, 3 H) ppm.

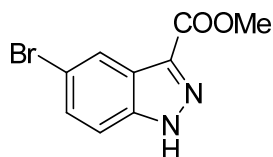
^{13}C NMR (50 MHz DMSO-d_6): $\delta = 162.2, 139.3, 134.6, 127.5, 127.0, 122.9, 119.8, 113.0, 51.7$ ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3266, 1687, 1492, 1254 \text{ cm}^{-1}$.

EIMS (70 eV): m/z (%) = 210 (100).

HRESIMS: $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$: ber. 211.0269;
gef. 211.0252.

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$: ber. C 51.32, H 3.35, N 13.30;
gef. C 51.38, H 2.97, N 13.21.

5-Bromindazol-3-carbonsäure-methylester 76

5-Bromindazol-3-carbonsäure 0.6 g (2.5 mmol) wurde eingesetzt. Der Ester resultierte als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 208 – 210 °C in 96 % (0.6 g) Ausbeute.

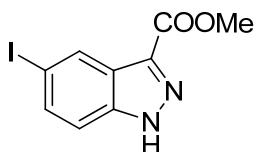
¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 14.16 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H) ppm.

¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 162.2, 139.6, 134.9, 129.5, 123.5, 123.0, 115.6, 113.3, 51.7 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429, 3183, 2950, 1732, 1479, 1232 cm⁻¹.

EIMS (70 eV): *m/z* (%) = 254 (100).

HRESIMS: C₉H₈BrN₂O₂: ber. 254.9764;
gef. 255.0952.

5-Iodindazol-3-carbonsäure-methylester 77

5-Iodindazol-3-carbonsäure (3.56 g; 12.4 mmol) wird eingesetzt. Der Ester resultierte als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 232 – 235 °C (Zers.) in 3.58 g (96 %) Ausbeute.

¹H NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.43 (dd, 1 H, *J* = 1.66, 0.64 Hz), 7.71 (dd, 1 H, *J* = 8.82, 1.66 Hz), 7.55 (dd, 1 H, *J* = 8.82, 0.64 Hz), 3.94 (s, 3 H) ppm.

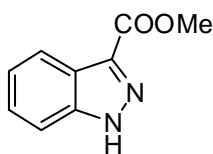
¹³C NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 162.3, 139.9, 134.6, 133.9, 129.3, 124.3, 113.5, 87.7, 51.7 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3217, 1689, 1483, 1244 \text{ cm}^{-1}$.

EIMS (70 eV): m/z (%) = 302 (100).

HRESIMS: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$: ber. 302.9625,
gef. 302.9560.

Indazol-3-carbonsäure-methylester 78



Indazol-3-carbonsäure (2.5 g, 0.015 mol) wurde mit 100 ml CH_3OH und 7 ml H_2SO_4 (konz.) 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der zurückbleibende Rückstand mit 100 ml Eiswasser versetzt. Die Schwefelsäure wurde anschließend mit NaHCO_3 neutralisiert und der Methylester mit Diethylether (200 ml) extrahiert. Es resultierte Methylindazol-3-carboxylat (2.54 g, 0.014 mol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 163 – 164 °C in 96 % Ausbeute.

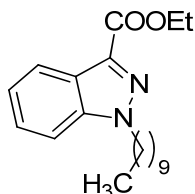
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.96$ (s, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.34 (m, 1 H), 4.08 (s, 3H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.6, 141.4, 136.2, 127.3, 123.3, 122.3, 121.6, 111.5, 52.1$ ppm

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3429, 3183, 2950, 1732, 1479, 1232 \text{ cm}^{-1}$

EIMS (70 eV): $m/e = 176$

HRESIMS: $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$: ber. 177.0664
gef. 177.0664

1-Decyl-1*H*-indazol-3-carbonsäure-ethylester 79

Zu 35 ml wasserfreiem THF wurden unter Stickstoff bei 0°C 1.04 g (9.3 mmol) Kalium-*tert*-butylat und 1.6 g (8.42 mol) Methyl-indazol-3-carboxylat gegeben. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur eine Stunde gerührt. Dann wurde (2.5 g, 9.3 mmol) Decyliodid hinzugefügt und alles bei derselben Temperatur noch 1 Stunden gerührt, dann für 24 Std. bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert und säulenchromatographisch getrennt. Es resultierte Ethyl-1-decyl-1*H*-indazol-3-carboxylat (2.04 g, 6.17 mmol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 174 – 176 °C in 62 % Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, 20 °C, CDCl₃): δ = 8.25 (m, 1 H), 7.47 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 4.52 (m, 4 H), 1.48 (t, 3 H, *J* = 7.04 Hz), 1.42 – 1.17 (br. m, 16 H), 0.89 (t, 3 H, *J* = 7.04 Hz) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, 20 °C, CDCl₃): δ = 162.8, 140.5, 134.8, 126.7, 123.7, 122.9, 122.3, 109.7, 60.9, 50.0, 31.9, 29.9, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 26.8, 22.7, 14.6, 14.1 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925, 1710, 1479, cm⁻¹

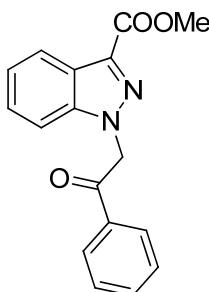
EIMS (70 eV): 329

HRESIMS: C₂₀H₃₁N₂O₂: ber. 331.2386

gef. 331.2390

Elementaranalyse: C₂₀H₃₀N₂O₂: ber. C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48

gef. C, 72.98 H, 9.060 N, 8.702

Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-indazol-3-carboxylat 84

Methyl-indazol-3-carboxylat (2.079 g, 11.81 mmol) ω -Chloracetophenon (3.652 g, 0.02362 mol) wurden mit eine Suspension von 5.062 g (36.63 mol) Kaliumcarbonat in 45 ml DMF eingesetzt. Diese Mischung wurde 2 Stunden bei 60 °C erwärmt und danach in 200 ml Wasser gegossen. Das Rohprodukt wurde 3x50 ml Chloroform extrahiert. Abschließen wurde es säulenchromatographisch (Kieselgel, PE : EE =2 : 1) getrennt. Es resultierte Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1H-indazol-3-carboxylat (1.14 g, 3.88 mmol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 164 °C in 33 % Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.15 – 8.11 (m, 3H), 7.80 – 7.74 (m, 2 H), 7.65 – 7.61 (m, 2 H), 7.49 (dd, 1 H, J = 6.91, 7.39 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 7.39, 7.23 Hz), 6.40 (s, 2 H), 3.95 (s, 3 H) ppm;

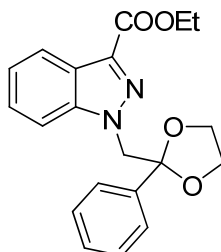
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 193.6, 162.8, 142.2, 135.0, 134.8, 134.7, 129.4, 128.8, 127.4, 123.7, 123.3, 121.6, 111.5, 56.5, 52.2 ppm;

IR (KBr): 3095, 3039, 2928, 1708, 1593, 1468, 1243, 1241, 755 cm⁻¹

EIMS: m/z = 263

ESIMS: [M+Na]⁺

HRESIMS: C₁₇H₁₅N₂O₃: ber. 295.1083
 gef. 295.1085

Ethyl-1-((2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat 89

Ethyl-indazol-3-carboxylat (2.22 g, 11.69 mmol) und 2-(Brommethyl)-2-phenyl-1,3-dioxolan (2.9 g, 11.69 mmol) wurden mit einer Suspension von KO^tBu 1.6 g (0.03663 mol) in 40 ml DMF eingesetzt. Diese Mischung wurde 2 Stunden bei 60 °C erwärmt und danach in 200 ml Wasser gegossen. Das Rohprodukt wurde 3x50 ml Chloroform extrahiert. Abschließend wurde es säulenchromatographisch (Kieselgel, PE : EE = 2 : 1) getrennt. Es resultierte Ethyl-1-((2-phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat (1.40 g, 3.97 mmol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 68 – 70 °C in 34 % Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (ddd, 1 H, *J* = 8.0, 2.04, 1.0 Hz), 7.65 – 7.25 (m, 8 H), 4.81 (s, 2 H), 4.53 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz), 3.74 – 3.63 (m, 2 H), 3.59 – 3.48 (m, 2 H), 1.48 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz) ppm;

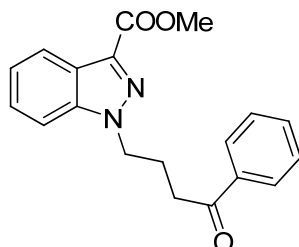
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 162.8, 141.8, 139.9, 128.7, 128.4, 126.6, 125.8, 123.6, 122.9, 121.7, 111.3, 109.5, 108.7, 65.1, 60.9, 57.2, 14.5 ppm;

IR (KBr): 3055, 2983, 2939, 2904, 1721, 1616, 1482, 748 cm⁻¹

EIMS: *m/z* = 150 (100), 106 (80), 79 (55)

ESIMS: C₂₀H₂₀N₂NaO₄: ber. 375.1
gef. 375.2

HRESIMS: C₂₀H₃₁N₂O₂: ber. 375.1321
gef. 375.1317

Methyl-1-(4-oxo-4-phenylbutyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat 89

Methyl-indazol-3-carboxylat (580 mg, 3.29 mmol) und 4-Iod-1-phenylbutan-1-on (1.35 g, 4.94 mmol) wurden mit einer Suspension von Kaliumcarbonat (1.05 g, 8.3 mmol) in 12 ml DMF eingesetzt. Diese Mischung wurde 2 Stunden bei 60 °C erwärmt und danach in 200 ml Wasser gegossen. Das Rohprodukt wurde abgesaugt. Abschließend wurde es säulenchromatographisch (Kieselgel, PE : EE = 2 : 1) getrennt. Es resultierte Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat (170 mg, 0.52 mmol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 71 °C in 16 % Ausbeute.

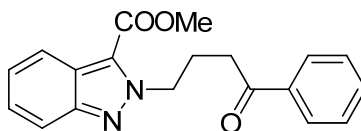
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (ddd, 1 H, *J* = 8.2, 1.96, 0.96 Hz), 7.89 – 7.8748 (m, 2 H), 7.58 – 7.53 (m, 2 H), 7.45 – 7.41 (m, 3 H), 7.31 (ddd, 1 H, *J* = 6.84, 6.84, 0.8 Hz), 4.63 (t, *J* = 7.04 Hz), 4.03 (s, 3 H), 3.01 (t, *J* = 6.74 Hz), 2.45 – 2.40 (m, 2 H) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 199.0 (o), 163.1 (o), 140.7 (o), 136.6 (o), 134.8 (o), 133.3, 128.6, 128.0, 127.1, 123.7 (o), 123.3, 122.2, 109.8, 52.1, 49.0 (-), 34.9 (-), 24.0 (-) ppm;

IR (KBr): 3061, 3022, 2949, 2903, 1703, 1479, 771 cm⁻¹

EIMS: *m/z* = 322 (20), 263 (25), 147 (100), 106 (70)

HRESIMS: C₁₉H₁₈NaN₂O₃: ber. 346.1293,
gef. 346.1278

Methyl-2-(4-oxo-4-phenylbutyl)-2H-indazol-3-carboxylat 89

Es resultierte Methyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-2H-indazol-3-carboxylat (160 mg, 0.50 mmol) als zweiter weißer Feststoff bei Synthese von Methyl-2-(4-oxo-4-phenylbutyl)-1H-indazol-3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 162 – 163 °C in 15 % Ausbeute.

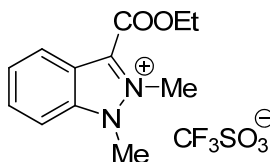
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 – 8.01 (m, 1 H), 7.90 – 7.88 (m, 2 H), 7.78 – 7.73 (dd, 1 H, *J* = 9.76, 9.4 Hz), 7.54 (ddd, 1 H, *J* = 7.43, 7.34, 2.54 Hz), 7.42 (dd, 1 H, *J* = 7.83, 7.34 Hz), 7.37 – 7.33 (m, 2 H), 7.30 (d, 1 H, *J* = 7.34 Hz), 5.04 (t, 2 H, *J* = 21.1 Hz), 4.00 (s, 3 H), 3.04 (t, 2 H, *J* = 21.1 Hz), 2.45 (q, 2 H, *J* = 21.1 Hz) ppm;

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 198.7 (o), 160.6 (o), 147.4 (o), 136.8 (o), 133.1, 128.6, 128.0, 126.4, 125.1 (o), 125.0, 123.6 (o), 121.4, 118.2, 52.9 (-), 52.0, 35.2 (-), 25.3 (-) ppm;

IR (KBr): 2953, 1714, 1467, 1210, 760 cm⁻¹

EIMS: *m/z* = 322 (25), 263 (25), 147 (100), 106 (80)

HRESIMS: C₁₉H₁₈NaN₂O₃: ber. 346.1293,
gef. 346.1278.

3-Ethylcarboxy-1,2-dimethyl-1H-indazoliumtriflat 70 oder 138

Eine Lösung von Ethyl-1H-indazolium-3-carboxylat (1.9 g, 0.01 mol) in 30 ml Xylol wurde mit einer katalytischen Menge Nitrobenzol und 2.5 ml (0.022 mol) Methyltriflat 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde

anschließend aus Aceton / Diethylether (3 / 1) umkristallisiert. Es resultierte 3-Ethylcarboxy-1,2-dimethyl-1*H*-indazoliumtriflat (1.6 g, 4.3 mmol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 136 – 138 °C in 43 % Ausbeute.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (d, 1 H, *J* = 8.61 Hz), 8.03 – 7.89 (m, 2 H), 7.72 – 7.64 (m, 1 H), 4.69 (s, 3 H), 4.64 (q, 2 H, *J* = 7.14 Hz), 4.41 (s, 3 H), 1.54 (t, 3 H, *J* = 7.14 Hz) ppm.

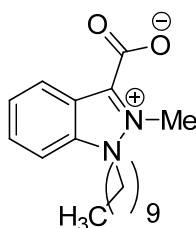
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 157.4, 130.4 (q, 1 C, *J* = 315 Hz), 124.5, 123.4, 122.8, 120.9, 119.7, 117.0, 110.8, 63.3, 36.0, 32.9, 12.8 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3109, 3059, 3023, 2909, 1735, 765 cm⁻¹:

EIMS (70 eV): *m/z* 219 (M, 55), 204 (63), 159 (100);

HRESIMS: C₁₂H₁₅N₂O₂: ber. 219.1134,
gef. 219.1133.

1-Decyl-2-methyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat 81



Zu einer siedenden Lösung von 1.88 mg (5.68 mmol) 1-Decyl-1*H*-indazol-3-carbonsäureethylester in 10 ml Xylol wurden 0.8 ml (8.5 mmol) Dimethylsulfat hinzugefügt und das resultierende Gemisch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Das entstehende hellbraune Öl wurde dann mit 70 g 50%iger Schwefelsäure für 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Säure wurde mit 2 N Natronlauge neutralisiert und das Wasser am Rotationsverdampfer entfernt. Das Betain wurde mit 4 x 50 ml Ethanol extrahiert und säulenchromatographisch (Kieselgel, Methanol) getrennt. Es resultierte 1-Decyl-2-methyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat (667 mg, 2.11 mmol) als weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt 76 – 78 °C und einem Zersetzungspunkt von > 80 °C in 39 % Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.42 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 4.72 (br. m, 5 H), 1.26 (br. s, 16 H), 0.84 (m, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 161.7, 141.2, 138.9, 132.3, 125.1, 124.3, 119.4, 110.5, 47.7, 36.5, 33.0, 30.5 (2C), 30.4, 30.2, 30.1, 27.5, 23.7, 14.4 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417, 2924, 1651, 1316 cm⁻¹

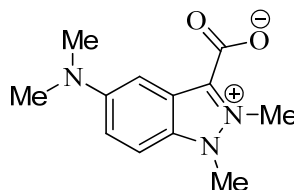
HRESIMS: C₁₉H₂₉N₂O₂: ber. 317.2229

gef. 317.2223

Elementaranalyse: C₁₉H₂₈N₂O₂: ber. C, 72.12; H, 8.92; N, 8.85

gef. C, 55.45 H, 6.955 N, 6.770

1,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1*H*-indazolium-3-carboxylat 57



Ein Gemisch aus 15 ml Xylol, 5 ml Nitrobenzol und 1.00 g (4.3 mmol) 5-Amino-1*H*-indazol-3-carbonsäure-methylester wurde auf 140 °C erhitzt. Dann wurden 10 ml Dimethylsulfat hinzugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 25 ml 60 % Schwefelsäure sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Säure mit 2 N Natronlauge neutralisiert und das Wasser im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethanol (5 x 50 ml) extrahiert und die entstehende Lösung wieder im Vakuum eingengt. Das Produkt wurde anschließend säulenchromatographisch mit Methanol getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-5-dimethylamino-1*H*-indazolium-3-carboxylat (666 mg, 1.505 mmol) als gelber Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von 54 – 56 °C in 35 % Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.69 (d, 1 H, *J* = 9.48 Hz), 7.51 (d, 1 H, *J* = 9.48 Hz), 7.34 (s, 1 H), 4.57 (s, 3 H), 4.13 (s, 3 H), 2.93 (s, 6 H) ppm.

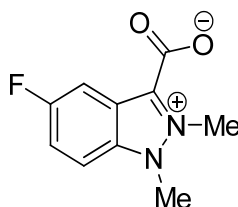
^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): δ = 158.3, 147.6, 137.8, 133.8, 123.5, 120.8, 110.7, 101.5, 34.6, 32.6 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3424, 1638, 1572, 1523, 1425, 1340, 1251, 1120, 963 cm^{-1} .

HRESIMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$: ber. 234.1243,
gef. 234.1188.

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: ber. C 47.20, H 7.59, N 13.76,
gef. C 47.81, H 6.47, N 13.47

1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat 74



Methode A

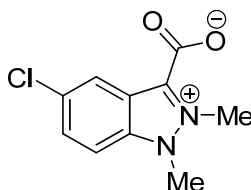
Eine Lösung von 400 mg (2.06 mmol) Methyl-5-fluorindazolium-3-carboxylat, 0.1 ml Nitrobenzol und 0.6 ml (6.34 mmol) Dimethylsulfat in 10 ml Xylol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das entstehende schwarze Öl wurde mit 60 ml 1 N methanolischer KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Neutralisation mit 15 %iger wässriger HCl wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde dann säulenchromatographisch (MeOH, Kieselgel) getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (294 mg, 1.41 mmol) als weißer Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von $> 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 67 % Ausbeute.

Methode B

Eine Lösung von 610 mg (3.14 mmol) 5-Fluorindazol-3-carbonsäure-methylester und 0.9 ml (9.42 mmol) Dimethylsulfat in 25 ml Nitromethan wurde unter Rückfluß 4 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Es resultierte ein hell-braunes Öl, das mit 60 ml 1N methanolischer KOH-Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Neutralisation mit 15 %iger wässriger HCl wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das Betain wurde dann mit Ethanol extrahiert. Das Lösungsmittel wurde schließlich im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MeOH, Kieselgel) getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (416 mg, 2.0 mmol) als weißer Feststoff mit einem Zersetzungspunkt > 110 °C in 64 % Ausbeute.

Die spektroskopischen Daten sind mit dem ersten Produkt identisch.

1,2 Dimethyl-1*H*-5-chlorindazol-3-carboxylat 75



Methode A

Eine Lösung von 454 mg (2.162 mmol) 5-Chlorindazol-3-carbonsäure-methylester, 0.1 ml Nitrobenzol und 0.6 ml (6.3 mmol) Dimethylsulfat in 10 ml Xylol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es resultierte ein schwarz-braunes Öl, das mit 60 ml einer 1 N methanolischen Lösung von KOH über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Nach Neutralisation mit 15 %iger wässriger HCl wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (MeOH, Kieselgel) getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (164 mg, 0.73 mmol) als weißer Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von > 115 °C in 36 % Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.42 (dd, 1 H, J = 2.08, 0.68 Hz), 8.03 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.68 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 2.08 Hz), 4.67 (s, 3 H), 4.22 (s, 3 H) ppm

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO- d_6): δ = 156.9, 139.4, 137.5, 132.5, 128.7, 123.5, 120.2, 112.8, 35.1, 33.1 ppm

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3046, 1650, 1329, 739 cm^{-1}

EIMS (70 eV): m/e = 179

HRESIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2$: ber. 225.0431
gef. 225.0431

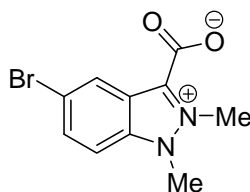
Elementaranalyse: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$: ber. C, 49.50; H, 4.570; N, 11.54;
gef. C, 48.40; H, 4.139; N, 12.17

Methode B

Die Lösung von 1.2 g (5.6 mmol) 5-Chlorindazol-3-carbonsäure-methylester und 1.6 ml (16.8 mmol) Dimethylsulfat in 35 ml Nitromethan wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Es resultierte ein hell-braunes Öl, das mit 60 ml einer 1N methanolischen KOH-Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Neutralisation mit 15 %iger wässriger HCl wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das Betain wurde mit Ethanol extrahiert und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde dann säulenchromatographisch (MeOH, Kieselgel) getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (865 mg, 3.864 mmol) als weißer Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von $> 110^\circ\text{C}$ in 69 % Ausbeute.

Die Spektraldaten sind mit dem ersten Produkt identisch.

1,2-Dimethyl-1*H*-5-bromindazol-3-carboxylat 76



Eine Lösung von 523 mg (2.06 mmol) 5-Bromindazolium-3-carbonsäure-methylester, 0.1 ml Nitrobenzol und 0.25 ml (2.64 mmol) Dimethylsulfat in 10 ml Xylol wurde eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es resultierte ein schwarz-braunes Öl, das mit 60 ml einer 1 N methanolischen Lösung von KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Nach Neutralisation mit 15 %iger wässriger HCl wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde dann säulenchromatographisch (MeOH, Kieselgel) getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (243 mg, 0.906 mmol) als weißer Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von $> 115\text{ }^{\circ}\text{C}$ in 44 % Ausbeute.

^1H -NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.61$ (dd, 1 H, $J = 1.87, 0.5$ Hz), 7.97 (dd, 1 H, $J = 9.15, 0.5$ Hz), 7.92 (dd, 1 H, $J = 9.15, 1.87$ Hz), 4.67 (s, 3 H), 4.22 (s, 3 H) ppm

^{13}C -NMR (50 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 157.4, 139.7, 138.1, 135.4, 127.3, 121.4, 117.2, 113.5, 35.6, 33.6$ ppm

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3040, 1649, 1327\text{ cm}^{-1}$

EIMS (70 eV): $m/z = 224$

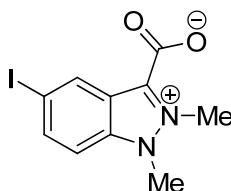
HRESIMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_2$: ber: 268.9926

gef: 268.9849

Elementaranalyse: ber. C, 44.63; H, 3.370; N, 10.41

gef. C, 37.46; H, 3.369; N, 8.774

1,2-Dimethyl-1*H*-5-iodindazol-3-carboxylat 77



Eine Lösung von 3.7 g (12.25 mmol) 5-Iodindazolium-3-carbonsäure-methylester, 0.1 ml Nitrobenzol und 3.5 ml (37 mmol) Dimethylsulfat in 80 ml Xylol wurde eine Stunde unter

Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es resultierte ein schwarz-braunes Öl, das mit 150 ml einer 1 N methanolischen Lösung von KOH versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen wurde. Nach Neutralisation mit 15 %iger wässriger HCl wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde dann säulenchromatographisch (MeOH, Kieselgel) getrennt. Es resultierte 1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (1.05 g, 3.31 mmol) als grauer Feststoff mit einem Zersetzungspunkt von > 120 °C in 28 % Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, D₂O): δ = 8,55 (dd, 1 H, J = 1.66, 0.76 Hz), 8,03 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.66 Hz), 7,55 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.76 Hz), 4,56 (s, 3 H), 4,27 (s, 3 H) ppm

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,81 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8,00 (dd, 1 H, J = 9, 1.6 Hz), 7,62 (dd, 1 H, J = 9, 0.8 Hz), 4,63 (s, 3 H), 4,21 (s, 3 H) ppm

¹³C-NMR (50 MHz, CD₃OD): δ = 159.8, 141.1, 138.7, 137.8, 133.3, 121.9, 111.9, 88.6, 34.9, 32.2 ppm

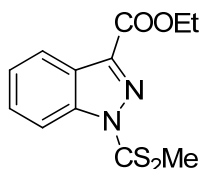
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425, 3007, 1647, 1320, 740 cm⁻¹

MS: m/e = 272

HRESIMS: C₁₀H₁₀IN₂O₂: ber. 316.9787
gef. 316.9455

Elementaranalyse: C₁₀H₉IN₂O₂: ber. C 38.00, H 2.87, N 8.86
gef. C 35.95; H 2.533, N 8.673

Ethyl-1-(methylthiocarbonothioyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat **92**



Zu Suspension Natriumhydrid (60 %, 0.5 g, 12 mmol) in 10 ml wasserfreiem DMF unter Stickstoff wurden eine Lösung von 1.92 g (0.01 mol) Ethyl-indazol-3-carboxylat in 15 ml DMF

bei 0 °C gegeben. Nach 45 Minuten wurde Schwefelkohlenstoff (1 ml, 1.25 g, 17 mmol) tropfweise gegeben. Nach 20 Minuten wurde Methyljodid (1 ml, 2.05 g, 13 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde noch 30 Minuten gerührt und ins 200 ml Wasser umgekippt. Das Produkt wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Ethyl-1-(methylthiocarbonothioyl)-1*H*-indazol-3-carboxylat (2.2 g, 7.9 mmol) als oranger Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 112 °C in 79 % Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) 9.12 (d, 1 H, *J* = 8.48 Hz), 8.27 (d, 1 H, *J* = 7.96 Hz), 7.62 (ddd, 1 H, *J* = 7.16, 8.48, 1.18 Hz), 7.47 (ddd, 1 H, *J* = 7.16, 7.96, 0.6 Hz), 4.56 (q, 2 H, *J* = 7.12 Hz), 2.71 (s, 3 H), 1.51 (t, 3 H, *J* = 7.12 Hz) ppm.

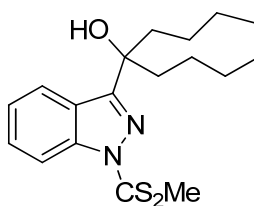
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 201.7 (o), 161.6 (o), 141.4 (o), 140.0 (o), 130.6, 126.2, 125.8 (o), 122.6, 116.5, 62.0 (-), 19.4, 14.3 ppm

IR (KBr): 3442, 2978, 2925, 2854, 1732, 1603, 1507, 1422, 1171, 825, 751 cm⁻¹

EIMS: *m/z* = 280 (20), 234 (15), 91 (100)

HRESIMS: C₁₂H₁₃N₂O₂S₂: ber. 281.0418
gef. 281.0415

Methyl-3-(5-hydroxynonan-5-yl)-1*H*-indazol-1-carbodithioat 99



Zu 60 ml wasserfreiem THF wurden unter Stickstoff 1.92 g (0.01 mol) Ethyl-indazol-3-carboxylat gegeben. Das Gemisch wurde bis – 78 °C gekühlt und dann 5 ml 23%-iger BuLi gegeben. Die Lösung wurde in 20 Minuten bis 0 °C erwärmt. Dann wurde 8.0 ml (10.0 g, 0.14 mol) Schwefelkohlenstoff portionsweise in 30 Minuten bei 0°C gegeben. Nach einer viertel Stunde zusätzlicher Umrührung wurden 8 ml (16.4 g, 0.011 mmol) Methyljodid zugegeben. Nach 20 Minuten wurde die Reaktionsmischung in 250 ml Wasser gegeben. Das Produkt

wurde abgesaugt und zusätzlich noch mit Wasser gewaschen. Es resultierte Methyl-3-(5-hydroxynonan-5-yl)-1*H*-indazol-1-carbodithioat (1.35 g, 3.86 mmol) als orange-farbener Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 95 °C in 39 % Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.23 (d, 1 H, *J* = 8.08 Hz), 7.88 (d, 1 H, *J* = 7.52 Hz), 7.59 (dd, 1 H, *J* = 7.56, 8.08 Hz), 7.38 (dd, 1 H, *J* = 7.52, 7.56 Hz), 3.24 (s, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.07 – 1.98 (m, 4 H), 1.54 – 1.21 (m, 6 H), 1.13 – 0.92 (m, 2 H), 0.82 (t, 6 H, *J* = 7.14 Hz) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 200.2 (o), 156.0 (o), 142.0 (o), 130.2, 125.2, 124.2 (o), 122.1, 116.9, 75.9 (o), 41.0 (-), 25.6 (-), 22.9 (-), 19.1, 13.9 ppm

IR (KBr): 3318, 2956, 2927, 2861, 1601, 1519, 1428, 1364, 1324, 1012, 835, 750 cm⁻¹

ESIMS: C₁₈H₂₆N₂NaOS₂: ber. 373.1

gef. 372.9

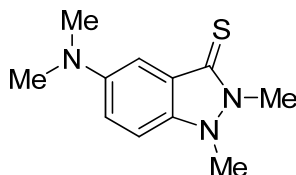
HRESIMS: C₁₈H₂₇N₂OS₂: ber. 351.1565

gef. 351.1561

8.3 Versuche zu Kapitel 4.1

8.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Darstellung der 1,2-Dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thione

In 10 ml Toluol wurden 0.4 mmol 1,2-Dimethyl-1*H*-indazol-3-carboxylat und 200 mg Schwefel für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Das entsprechende Produkt wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether, 1:1). gereinigt.

5-Dimethylamino-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion 102

5-Dimethylamino-1*H*-1,2-dimethylindazolium-3-carboxylat (120 mg, 0.51 mmol) wurde eingesetzt. 5-Dimethylamino-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 136 – 137 °C in 45 mg (40 %) Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.24 – 7.15 (m, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 2.98 (s, 6 H) ppm

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 171.6, 147.8, 138.9, 128.3, 121.8, 121.0, 110.8, 106.0, 41.6, 36.4, 32.4 ppm

IR (KBr): 2927, 1728, 1633, 1572, 1514, 1445, 1374, 1325, 1276, 1215, 1176, 1126, 1070, 954, 983, 838, 805, 670, 649, 554 cm⁻¹

EIMS: *m/z* = 221

ESIMS (70 eV): C₁₁H₁₆N₃S: ber. 222.1

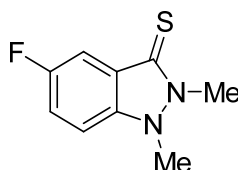
gef. 222.1

HRESIMS: C₁₁H₁₆N₃S: ber. 222.1082

gef. 222.1065

Elementaranalyse: C₁₁H₁₅N₃S: ber. C 59.69, H 6.83, N 18.99, S 14.49,

gef. C 61.51, H 7.664, N 16.97, S 10.99

5-Fluor-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion 103

1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazol-3-carboxylat (84 mg, 0.4 mmol) wurde eingesetzt. 5-Fluor-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 158 °C in 78 mg (99 %) Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (ddd, 1 H, J = 7.96, 2.49, 0.52 Hz), 7.33 (ddd, 1 H, J = 8.94, 8.63, 2.49 Hz), 7.19 (ddd, 1 H, 9.04, 3.95, 0.52 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 170.9 (d, J = 9.89 Hz), 158.8 (d, J = 240.2 Hz), 141.1, 127.5 (d, J = 9.4 Hz), 120.9 (d, J = 26.8 Hz), 111.3 (d, J = 8.7 Hz), 110.1 (d, J = 24.3 Hz), 35.8, 32.6 ppm.

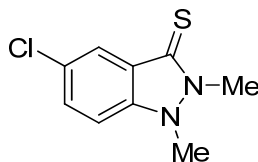
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3045, 1584 cm⁻¹.

EIMS (70 eV): m/z = 196.

HRESIMS: C₉H₁₀FN₂S: ber. 197.0549;

gef. 197.0547.

5-Chlor-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion 104



1,2-Dimethyl-1*H*-5-chlorindazol-3-carboxylat 70 mg (0.33 mmol) wurde eingesetzt. 5-Chlor-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 156 °C in 70 mg (99 %) Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (dd, 1 H, J = 2.0, 0.6 Hz), 7.50 (dd, 1 H, J = 8.7, 2.0 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J = 8.7, 0.6 Hz), 3.97 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 142.5, 132.5, 128.4, 127.7, 124.6, 111.0, 35.5, 32.5 ppm.

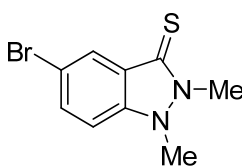
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3038, 1469, 1169, 798 cm⁻¹.

EIMS (70 eV): m/z = 212.

HRESIMS: $C_9H_{10}ClN_2S$: ber: 213.0253
gef. 213.0258.

Elementaranalyse: $C_9H_9ClN_2S$: ber: C 50.82, H 4.26, N 13.17, S 15.08;
gef: C 50.65, H 4.58, N 13.14, S 15.18.

5-Brom-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion 105



1,2-Dimethyl-1*H*-5-bromindazol-3-carboxylat 107.6 mg (0.4 mmol) wurde eingesetzt. 5-Brom-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 177 °C in 83 mg (81 %) Ausbeute.

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.14 (m, 1 H), 7.63 (dd, 1 H, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.11 (dd, 1 H, J = 8.7, 1.8 Hz), 3.96 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H) ppm.

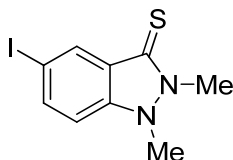
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.1, 142.7, 135.0, 128.2, 127.8, 115.5, 111.3, 35.3, 32.4 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3341, 1620, 1468, 1223 cm^{-1} .

EIMS (70 eV): m/z = 256.

HRESIMS: $C_9H_{10}BrN_2S$: ber. 256.9748;
gef. 256.9740.

Elementaranalyse: $C_9H_9BrN_2S$: ber. C 42.04, H 3.53, N 10.89, S 12.47;
gef. C 42.20, H 3.74, N 10.54, S 12.13

5-Iod-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion 106

1,2-Dimethyl-1*H*-5-iodindazol-3-carboxylat (158 mg, 0.5 mmol) wurde eingesetzt. 5-Iod-1,2-dihydro-1,2-dimethylindazol-3-thion resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 224 – 226 °C in 100 mg (65 %) Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.05 (dd, 1 H, *J* = 1.78, 0.52 Hz), 7.87 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 1.78 Hz), 7.50 (dd, 1 H, *J* = 8.7, 0.52 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 165.4, 141.3, 139.3, 132.0, 127.2, 112.9, 84.6, 34.2, 31.8 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 1611, 1321 cm⁻¹.

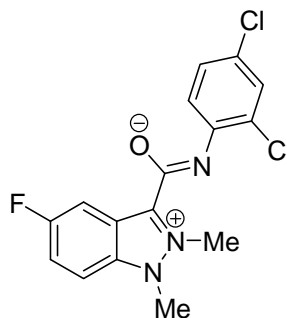
EIMS (70 eV): *m/z* = 304.

HRESIMS: C₉H₁₀IN₂S: ber. 304.9609;
gef. 304.9585.

Elementaranalyse: C₉H₉IN₂S: ber. C 35.54, H 2.98, N 9.21, S 10.54;
gef. C 35.61, H 3.12, N 9.14, S 10.74.

8.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften für die Darstellung der 1,2-Dimethyl-1*H*-indazolium-3-amidate

In 10 ml Toluol wurden 0.5 mmol des entsprechenden 1,2 Dimethyl-1*H*-indazol-3-carboxylates und 0.5 mmol Isocyanat für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und zusätzlich mit 2 x 5 ml Toluol und 1 ml Ethanol gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum getrocknet.

***N*-(2,4-Dichlorophenyl)-5-fluor-1,2-dimethylindazolium-3-amidat 109**

1,2-Dimethyl-1*H*-5-fluorindazolium-3-carboxylat (156 mg, 0.75 mmol) und 2,4-Dichlorphenylisocyanat (141 mg, 0.75 mmol) wurden eingesetzt. *N*-(2,4-Dichlorophenyl)-5-fluor-1,2-dimethylindazolium-3-amidat resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 211 – 212 °C in 100 mg (38 %) Ausbeute.

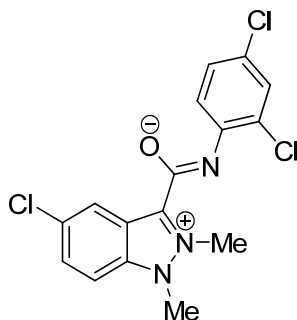
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.75 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 2.5 Hz), 8.38 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 8.06 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 4.1 Hz), 7.77 (m, 1 H), 7.41 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz), 7.17 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 4.86 (s, 3 H), 4.25 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.0 (d, *J* = 238.4 Hz), 158.4, 147.6, 141.7 (d, *J* = 6.6 Hz), 136.8, 128.8, 128.4, 126.8, 126.1, 123.4, 123.0 (d, *J* = 28.4 Hz), 119.9 (d, *J* = 12.4 Hz), 113.5 (d, *J* = 9.5 Hz), 110.2 (d, *J* = 26.2 Hz), 36.2, 33.7 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 1593, 1460, 1343 cm⁻¹.

HRESIMS: C₁₆H₁₃Cl₂FN₃O: ber. 352.0420;

gef. 352.0421.

5-Chlor-*N*-(2,4-dichlorphenyl)-1,2-dimethylindazolium-3-amidat 110

1,2-Dimethyl-1*H*-5-chlorindazolium-3-carboxylat (105 mg, 0.5 mmol) und 2,4-Dichlorphenylisocyanat (94 mg, 0.5 mmol) wurden eingesetzt. *N*-(2,4-Dichlorphenyl)-5-chlor-1,2-dimethylindazolium-3-amidat resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 215 °C in 130 mg (73 %) Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.16 (dd, 1 H, J = 2.1, 0.6 Hz), 8.38 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 8.03 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.6 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J = 9.2, 2.1 Hz), 7.41 (d, 1 H, J = 2.6 Hz), 7.18 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.6 Hz), 4.86 (s, 3 H), 4.24 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR konnte nicht gemessen werden, da die Löslichkeit zu gering ist.

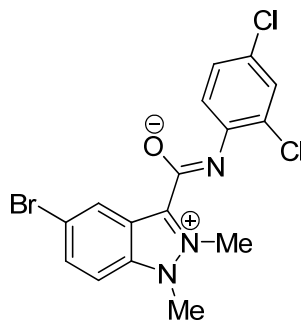
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3010, 1564, 1460 cm⁻¹.

HRESIMS: C₁₆H₁₃Cl₃N₃O: ber. 368.0119;

gef. 368.0124.

Elementaranalyse: C₁₆H₁₂Cl₃N₃O: ber. C 52.13, H 3.28, N 11.40;

gef. C 51.81, H 2.853, N 11.33.

5-Brom-*N*-(2,4-dichlorphenyl)-1,2-dimethylindazolium-3-amidat 111

1,2-Dimethyl-1*H*-5-bromindazolium-3-carboxylat (135 mg, 0.5 mmol) und 2,4-Dichlorphenylisocyanat (94 mg, 0.5 mmol) wurden eingesetzt. *N*-(2,4-Dichlorophenyl)-5-brom-1,2-dimethylindazolium-3-amidat resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 221 °C in 170 mg (82.3 %) Ausbeute.

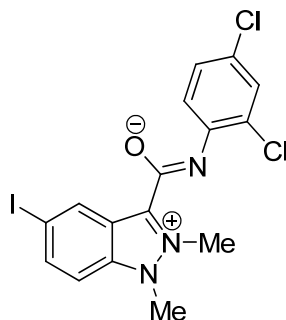
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.75 (dd, 1 H, J = 9.4, 2.5 Hz), 8.38 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 8.06 (dd, 1 H, J = 9.4, 4.1 Hz), 7.77 (m, 1 H), 7.41 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 7.17 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.6 Hz), 4.86 (s, 3 H), 4.25 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR konnte nicht gemessen werden, da die Löslichkeit zu gering ist.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3440, 1587, 1458, 1342 cm⁻¹.

HRESIMS: C₁₆H₁₃BrCl₂N₃O: ber. 441.9619;
gef. 441.9622.

Elementaranalyse: C₁₆H₁₂BrCl₂N₃O·0.5H₂O: ber. C 45.53, H 3.10, N 9.95;
gef. C 45.28, H 2.61, N 10.20.

***N*-(2,4-Dichlorphenyl)-5-iod-1,2-dimethylindazolium-3-amidat 112**

1,2-Dimethyl-1*H*-5-iodindazolium-3-carboxylat (159 mg, 0.5 mmol) und 2,4-Dichlorphenylisocyanat (94 mg, 0.5 mmol) wurden eingesetzt. Das Produkt wurde zusätzlich mit 10 ml Methanol gewaschen. *N*-(2,4-Dichlorphenyl)-5-iod-1,2-dimethylindazolium-3-amidat resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 220 °C in 107 mg (46 %) Ausbeute.

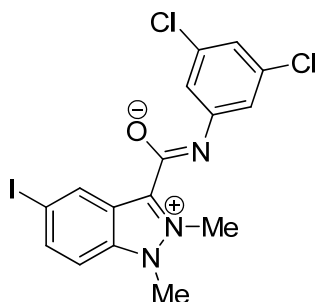
¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.61 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 1.1 Hz), 8.40 (d, 1 H, *J* = 8.8 Hz), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 1.6 Hz), 7.81 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz), 7.41 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz), 7.17 (dd, 1 H, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 4.85 (s, 3 H), 4.23 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR konnte nicht gemessen werden, da die Löslichkeit zu gering ist.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3441, 1585, 1456, 1340 cm⁻¹.

HRESIMS: C₁₆H₁₃Cl₂IN₃O: ber. 459.9480;
gef. 459.9475;

Elementaranalyse: C₁₆H₁₂Cl₂IN₃O·0.5H₂O: ber. C 40.97, H 2.79, N 8.96;
gef. C 41.05, H 2.25, N 8.92.

***N*-(3,5-Dichlorphenyl)-5-iod-1,2-dimethylindazolium-3-amidat 114**

1,2-Dimethyl-1*H*-5-iodindazolium-3-carboxylat (159 mg, 0.5 mmol) und 2,4-Dichlorphenylisocyanat (94 mg, 0.5 mmol) wurden eingesetzt. *N*-(3,5-Dichlorphenyl)-5-iod-1,2-dimethylindazolium-3-amidat resultierte als gelber Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 212 – 214 °C in 192 mg (83 %) Ausbeute.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.09 (dd, 1 H, *J* = 1.6, 0.6 Hz), 8.04 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 1.6 Hz), 7.81 (dd, 1 H, *J* = 9.0, 0.6 Hz), 7.62 (d, 2 H, *J* = 2.0 Hz), 6.91 (t, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 4.76 (s, 3 H), 4.21 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR konnte nicht gemessen werden, da die Löslichkeit zu gering ist.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442, 1556, 1427, 1340 cm⁻¹.

HRESIMS: C₁₆H₁₃Cl₂IN₃O: ber. 459.9480;
gef. 459.9491.

Elementaranalyse: C₁₆H₁₂Cl₂IN₃O : ber. C 41.77, H 2.63, N 9.13;
gef. C 40.11, H 2.24, N 9.632.

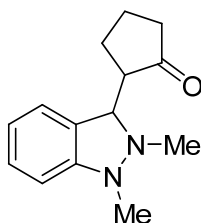
8.4 Versuche zu Kapitel 4.2

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der Dihydroindazolketone

Unter Stickstoffatmosphäre wurde das Betain **100** (0.5 mmol, 95 mg) in 4 – 4.5 ml Keton suspendiert und bis zwei Stunden bei 60 – 70 °C unter Rühren erhitzt. Nach Entfernen

des Ketonüberschusses wurde das Dihydroindazolketon säulenchromatographisch mit PE : EE 4 : 1 gereinigt. Alle Verbindungen sind gelbe Öle.

2-(1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indazol-3-yl)cyclopentanon 120



Ausbeute 30 mg, 30 %.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.19 (m, 1 H), 7.00 (dd, 1 H, J = 7.4, 0.4 Hz), 6.89 (m, 1 H), 6.6 (unlösl. dd, 1 H, J = 8 Hz), 2.86 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 2.51 (m, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.04 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.70 (m, 2 H) ppm

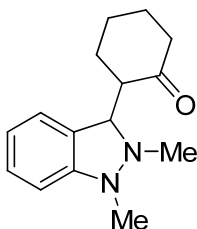
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 219.5, 150.6, 128.9, 128.2, 122.4, 120.9, 110.4, 69.7, 54.4, 46.5, 42.5, 39.8, 24.5, 20.7 ppm

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2985, 1735, 1605, 1486 cm⁻¹

EIMS (70 eV): m/z = 230

HRESIMS: C₁₄H₁₉N₂O: ber. 231,1497
 gef. 231.1498

2-(1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indazol-3-yl)cyclohexanon 121



Ausbeute 30 mg, 25 %

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.18 (m, 1 H), 7.03 (d, 1 H, J = 7.74 Hz), 6.85 (m, 1 H), 6.63 (d, 1 H, J = 7.74 Hz), 4.61 (d, 1 H, J = 3.52 Hz), 2.90 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.52 (m, 2 H), 2.42 (m, 1 H), 2.13 (m, 2 H), 1.90 (m, 1 H), 1.67 (m, 2 H), 1.26 (m, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 212.3, 151.2, 128.1, 127.6, 124.9, 120.7, 110.5, 69.2, 56.0, 44.7, 42.6, 42.5, 28.7, 27.6, 25.0 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2943, 1705, 1604, 1484 cm⁻¹

EIMS (70 eV): m/z = 244

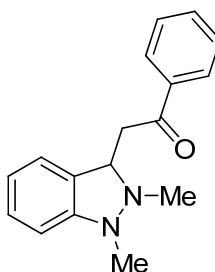
HRESIMS: C₁₅H₂₁N₂O: ber. 245.1654

gef. 245.1650

Elementaranalyse: C₁₅H₂₁N₂O: ber. C, 73.43; H, 8.63; N, 11.42

gef. C, 70.95 H, 7.249 N, 11.50

2-(1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indazol-3-yl)-1-phenylethanon 122



Ausbeute 116 mg, 87 %.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (m, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 7.18 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.66 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 4.61 (t, 1 H, J = 6.14 Hz), 3.39 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 198.2, 150.6, 137.1, 133.2, 130.7, 128.6, 128.3, 128.2, 123.1, 121.1, 110.8, 66.4, 47.7 (-), 44.4, 42.7 ppm.

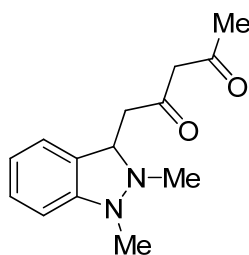
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3057, 1684, 1597, 1484,

EIMS (70 eV): m/z = 267 (76), 147 (100)

HRESIMS: $C_{17}H_{19}N_2O$: ber. 267.1497
gef. 267.1496

Elementaranalyse: $C_{17}H_{18}N_2O$: ber. C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52
gef. C, 76.27 H, 6.655 N, 10.48

1-(2,3-Dihydro-1,2-dimethyl-1H-indazol-3-yl)pentan-2,4-dion 123



Ausbeute 61 mg, 50 %.

1H -NMR (200 MHz, 20 °C, $CDCl_3$): δ = 15.51 (br. s, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 6.64 (d, 1 H, J = 7.8 Hz), 5.52 (s, 1 H), 4.34 (m, 1 H), 2.89 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, 20 °C, $CDCl_3$): δ = 191.1 (2C), 150.6, 130.1, 128.4, 122.7, 121.0, 110.8, 101.4, 67.2, 46.9, 44.5, 42.7, 24.8 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2985, 1705, 1607, 1485 cm^{-1}

EIMS (70 eV): m/z = 246 (4), 147 (100)

HRESIMS: $C_{14}H_{19}N_2O$: ber. 247.1447
gef. 247.1456

Elementaranalyse: $C_{14}H_{18}N_2O_2$: ber. C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37
gef. C, 67.94 H, 7.089 N, 11.40

CN1C(=O)C2CCCCC2C1c3ccccc3N(C)C

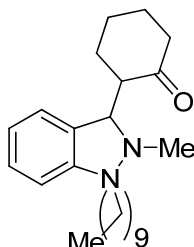
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (t, 1 H, *J* = 7.62 Hz), 7.01 (dd, 1 H, *J* = 22.28, 7.44 Hz), 6.82 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 4.49 (d, 0.5 H, *J* = 4.28 Hz), 4.42 (d, 0.5 H, *J* = 4.52 Hz), 2.87 und 2.86 (zwei unlösl. s, 1.5 H und 1.5 H), 2.70 (s, 1.5 H), 2.63 (s, 1.5 H), 2.58 (m, 0.5 H), 2.47 (m, 0.5 H), 2.17 – 0.78 (br. m, 18 H) ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3418, 2959, 1735, 1605, 1486, 731$

HRESIMS: C₂₁H₃₁N₂O: ber. 327.2436
gef. 327.2440

Elementaranalyse: C₂₁H₃₀N₂O: ber. C, 77.26; H, 9.26; N, 8.58
gef. C, 76.62 H, 9.491 N, 7.216

2-(1-Decyl-2,3-dihydro-2-methyl-1*H*-indazol-3-yl)cyclohexanon 128



Es konnten zwei Diastereomere isoliert werden.

Ausbeute 24 und 23 mg, insgesamt 25 %.

Diastereomer A:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.14 (m, 1 H), 7.06 (d, 1H, J = 7.64 Hz), 6.83 (m, 1 H), 6.64 (d, 1 H, J = 8 Hz), 4.43 (d, 1 H, J = 5.48 Hz), 3.04 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.42 (br. m, 2 H), 2.29 (br. m, 1 H), 2.02 (br. m, 2 H), 1.89 (br. m, 1 H), 1.63 (br. m, 5 H), 1.27 (br. m, 14 H), 0.88 (m, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 212.2, 150.2, 130.4, 128.1, 123.7, 120.8, 111.4, 69.1, 58.1, 57.6, 48.6, 42.7, 31.9, 29.7, 29.6 (3C), 29.4, 28.3, 27.8, 27.2, 25.1, 22.7, 14.2 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2925, 2855, 1668, 1464, 753 cm⁻¹

EIMS: m/z = 371,

HRESIMS: C₂₄H₃₉N₂O: ber. 371.3062

gef. 371.3050

Elementaranalyse: C₂₄H₃₈N₂O: ber. C, 77.79; H, 10.34; N, 7.56

gef. C, 71.42 H, 9.222 N, 6.940

Diastereomer B:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13 (t, 1 H, J = 7.44 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.44 Hz), 6.79 (t, 1 H, J = 7.44 Hz), 6.61 (d, 1 H, J = 7.44 Hz), 4.46 (d, 1 H, J = 4.92 Hz), 3.10 (t, 1 H, J = 7.52 Hz), 2.61 (s, 3 H), 2.49 (br. m, 1H), 2.36 (br. m, 1 H), 2.07 (br. m, 1H), 1.62 (br. m, 4 H), 1.27 (br. m, 16 H), 0.88 (m, 3 H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 212.3, 150.6, 128.0, 127.9, 125.0, 120.3, 111.0, 69.4, 57.1 (2C), 47.1, 42.7, 31.9, 29.7, 29.6 (2C), 29.4, 29.0, 27.8, 27.3, 25.0, 22.7, 14.2 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2926, 2855, 1667, 1463, 755 cm^{-1}

EIMS (70 eV): m/z = 371

HRESIMS: $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}$: ber. 371.3062

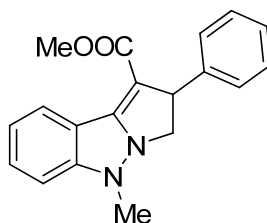
gef. 371.3047

Elementaranalyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}$: ber. C, 77.79; H, 10.34; N, 7.56

gef. C, 69.63 H, 9.627 N, 6.581

8.5 Versuche zu Kapitel 4.3

5-Methyl-2-phenyl-3,5-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1-carbonsäure-methylester 129



1,2-Dimethyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat (150 mg, 0.75 mmol) und Methyl-3-phenylpropiolat (240 mg, 1.5 mmol) wurden in 0.5 ml Acetonitril und 3.5 ml Toluol bei 40 °C 24 Stunden gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE 5:1) getrennt. Es resultierte der Ester als gelbes Öl; Ausbeute: 77 mg (32 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 – 7.31 (m, 6 H), 7.29 – 7.15 (m, 1 H), 6.93 – 6.85 (m, 1 H), 6.65 (d, J = 7.94 Hz, 1 H), 6.02 – 6.00 (m, 1 H), 4.42 (dd, J = 17.4, 2.18 Hz, 1 H), 4.29 (dd, J = 17.4, 2.44 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H) ppm

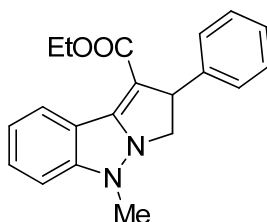
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.6, 151.0, 150.7, 133.5, 129.8, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.7, 126.6, 124.0, 121.3, 110.8, 75.9, 68.5, 51.3, 43.4 ppm

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2949, 2900, 1703, 1482, 1436, 910 cm^{-1}

EIMS: m/z = 306 (15), 304 (100), 247 (10), 246 (45)

HRESIMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$: ber. 307.1447.
gef. 307.1445.

5-Methyl-2-phenyl-3,5-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1-carbonsäure-ethylester 130



1,2-Dimethyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat (150 mg, 0.75 mmol) wurde mit 3-Phenylpropionsäure-ethylester (262 mg, 1.5 mmol) in 0.5 ml Acetonitril und 3.5 ml Toluol eingesetzt. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE 5:1) getrennt. Es resultierte der Ester als gelbes Öl; Ausbeute: 61 mg (25 %).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 – 7.32 (m, 6 H), 7.21 – 7.17 (m, 1 H), 6.91 – 6.87 (m, 1 H), 6.66(d, 1 H, J = 7.84 Hz), 6.02 – 6.01 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H, J = 17.4, 2.14 Hz), 4.31 (dd, 1 H, J = 17.4, 2.56 Hz), 4.16 (q, 2 H, J = 7.04 Hz), 2.95 (s, 3 H), 1.17 (t, 3 H, J = 7.04 Hz) ppm

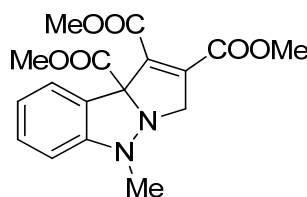
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.2, 151.1, 150.4, 133.7, 129.9, 128.7, 128.6 (2C), 128.1, 127.9, 127.6, 127.1, 124.1, 121.3, 110.8, 75.9, 68.7, 60.5, 43.5, 14.0 ppm

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2981, 2901, 1701, 1481, 1447, 911 cm^{-1}

EIMS: m/z = 320 (9), 317 (100), 245 (90), 146 (25)

HRESIMS: C₂₀H₂₀N₂O₂: ber. 321.1603
gef. 321.1600

5-Methyl-5,9b-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-b]indazol-1,2,9b-tricarbonsäure-trimethylester
135



Betain **100** (100 mg, 0.5 mmol) wurde in 5 ml Acetonitril suspendiert. Dimethylacetylendicarboxylat (DMAD, 145 mg, 1 mmol) wurde dann zugegeben, wobei sich das Gemisch in wenigen Minuten dunkelrot bis violett verfärbt. Nach weiterem Rühren bei Raumtemperatur für 24 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch mit PE:EE 5:1 getrennt. Es resultierte das Produkt (46 mg, 0.133 mmol) als gelbes Öl in 27 % Ausbeute.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 – 7.41 (m, 1 H), 7.29 – 7.21 (m, 1 H), 7.93 (ddd, 1 H, *J* = 7.54, 7.42, 1.02 Hz), 6.68 (d, 1 H, *J* = 7.92 Hz), 4.45 (d, 1 H, *J* = 17.2 Hz), 4.23 (d, 1 H, *J* = 17.2 Hz), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 6 H), 2.95 (s, 3 H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.5, 163.7, 163.1, 150.8, 139.5, 136.6, 129.7, 125.3, 124.8, 121.6, 111.0, 86.6, 64.8, 53.2, 52.4 (2C), 43.6 ppm.

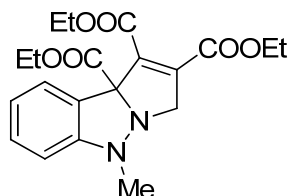
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3001, 2954, 2911, 1739, 1483, 1436, 916 cm⁻¹.

EIMS: *m/z* = 346 (M⁺, 9), 288 (80), 257 (100).

HRESIMS: C₁₇H₁₈N₂O₆Na: ber. 369.1063.
gef. 369.1062.

Elementaranalyse: C₁₇H₁₈N₂O₆: ber. C 58.96; H 5.24; N 8.09.
gef. C 58.94, H 4.700, N 8.006.

5-Methyl-5,9b-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1,2,9b-tricarbonsäure-triethylester 136



Method A.

Betain **100** (300 mg, 1.5 mmol) wurde in 5 ml Acetonitril suspendiert. Dann wurde Diethylacetylendicarboxylat (DEAD; 0.29 ml, 1.6 mmol) zugegeben, wobei sich das Gemisch in wenigen Minuten dunkelrot bis violett verfärbt. Nach weiterem Rühren bei 35 °C für 24 Stunden wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE 6:1) getrennt. Es resultierte 5-Methyl-5,9b-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1,2,9b-tricarbonsäure-triethylester (128 mg, 0.33 mmol) als gelbes Öl in 22 % Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 (dd, 1 H, *J* = 7.6, 0.56 Hz), 7.26 – 7.22 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H, *J* = 7.64, 7.44, 0.8 Hz), 6.66 (d, 1 H, *J* = 8.0 Hz), 4.43 (d, 1 H, *J* = 17.24 Hz), 4.28 – 4.19 (m, 7 H), 2.96 (s, 3 H), 1.32 – 1.27 (m, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.0, 163.3, 162.9, 150.9, 138.9, 136.8, 129.6, 125.3, 125.0, 121.4, 111.0, 86.8, 64.7, 62.1, 61.5, 61.4, 43.6, 14.0 (3C) ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2983, 2906, 1734, 1482, cm⁻¹.

EIMS (70 eV): *m/z* = 388 (5 %), 315 (100 %), 269 (44 %).

HRESIMS: C₂₀H₂₅N₂O₆: ber. 389.1713.

gef. 389.1937.

Elementaranalyse: C₂₀H₂₄N₂O₆: ber. C 61.84, H 6.23, N 7.21.

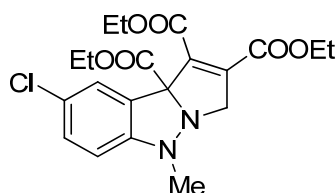
gef. C 61.83, H 5.813, N 7.146

Methode B.

Zu einer Suspension von 3-Ethylcarboxy-1,2-dimethyl-1*H*-indazoliumtriflat (185 mg, 0.5 mmol) wurde bei -80°C unter Schutzgasatmosphäre 0.64 ml einer 1 M Lösung von LDA in

THF gegeben. Die resultierende Lösung wurde noch 45 Min. bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylacetylendicarboxylat (DEAD) wurde die Lösung innerhalb von vier Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Eine kleine Menge Kieselgel wurde in die Lösung eingetragen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch getrennt. Es resultierte das Produkt (38 mg, 0.1 mmol) als gelbes Öl in 20 % Ausbeute.

8-Chlor-5-methyl-5,9b-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1,2,9b-tricarbonsäure-triethylester 137



Ein Gemisch aus 5-Chlorbetain **75** (120 mg, 0.53 mmol) und Diethylacetylendicarboxylat DEAD (0.15 ml, 0.89 mmol) wurde verwendet. Es resultierte der Triester (47 mg, 0.11 mmol) als hell-gelbes Öl in 21 % Ausbeute.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 8.00 (d, 1 H, *J* = 2.16 Hz), 6.99 (q, 1 H, *J* = 8.44, 2.16 Hz), 6.05 (d, 1 H, *J* = 8.44 Hz), 4.46 (d, 1 H, *J* = 17.14 Hz), 4.12 (d, 1 H, *J* = 17.14 Hz), 3.97 – 3.87 (m, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 0.92 – 0.85 (m, 9 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 169.5, 163.2, 162.4, 150.1, 140.9, 136.0, 129.6, 126.5, 126.2, 112.0, 86.7, 65.3, 61.9, 61.3, 61.2, 43.2, 13.6 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2983, 2937, 2911, 1736, 1479 cm⁻¹;

EIMS: *m/z* = 423 (*M* + *H*, 8), 348 (100), 303 (45);

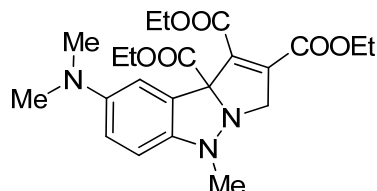
HRESIMS: C₂₀H₂₄ClN₂O₆: ber. 423.1317.

gef. 423.1323.

Elementaranalyse: C₂₀H₂₃ClN₂O₆: ber. C 56.81, H 5.48, N 6.62.

gef. C 57.22, H 5.158, N 6.342.

8-Dimethylamino-5-methyl-5,9b-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-*b*]indazol-1,2,9b-tricarbonsäure-triethylester 138



Dimethylaminobetain (150 mg, 0.64 mmol) wurde in einem Gemisch aus 2 ml Acetonitril und 4 ml THF suspendiert. Dann wurde Diethylacetylendicarboxylat (DEAD; 0.29 ml, 1.6 mmol) zugegeben und die Lösung 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie für X beschrieben, wobei das Produkt (58 mg, 0.134 mmol) als gelber Stoff in 21 % Ausbeute erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.45 (d, 1 H, J = 2.44 Hz), 6.59 (dd, 1 H, J = 8.71, 2.44 Hz), 6.54 (d, 1 H, J = 8.71 Hz), 4.62 (d, 1 H, J = 17.05 Hz), 4.30 (d, 1 H, J = 17.05), 4.06 (q, 2 H, J = 7.10 Hz), 4.05 (q, 2 H, J = 7.12 Hz), 3.90 (q, 2 H, J = 7.12 Hz), 2.85 (s, 3 H), 2.59 (s, 6 H), 0.97 (t, 3 H, J = 7.12 Hz), 0.90 (t, 3 H, J = 7.10 Hz), 0.85 (t, 3 H, J = 7.12 Hz) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 169.8 (o), 163.3 (o), 163.2 (o), 147.6 (o), 143.6 (o), 139.9 (o), 136.9 (o), 115.4, 112.8, 110.9, 87.6 (o), 65.9 (-), 61.5 (-), 61.0 (-), 60.9 (-), 45.8, 41.2 (2 C), 13.7 (3 C) ppm

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2983, 2938, 2906, 2871, 1732, 1502 cm⁻¹.

EIMS (70 eV): m/z = 432 (M + H⁺, 37), 431 (M⁺, 2), 358 (21), 357 (100), 285 (31).

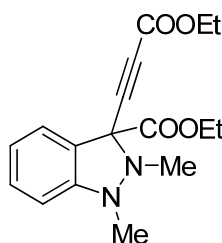
HRESIMS: C₂₂H₃₀N₃O₆: ber. 432.2129.
gef. 432.2139.

Elementaranalyse: C₂₂H₂₉N₃O₆: ber. C 61.24, H 6.77, N 9.74.
gef. C 60.67, H 6.252, N 8.725.

Durchführung der Reaktion zwischen Betain und DEAD in Toluol

Eine Suspension von Betain **100** (500 mg, 2.5 mmol) und DEAD (1.05 ml, 6.5 mmol) in 30 ml Toluol wurde für sechs Stunden auf 90 – 100 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE = 8:1) getrennt.

3-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-ynyl)-1,2-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indazole-3-carbonsäure-ethylester **139**



Gelbes Öl, die Ausbeute: 87 mg (11 %)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.37 (m, 1 H), 7.30 – 7.22 (m, 1 H), 6.99 – 6.91 (m, 1 H), 6.68 (d, 1 H, *J* = 7.94 Hz), 4.39 – 4.28 (m, 2 H), 4.20 (q, 2 H, *J* = 7.14 Hz), 2.91 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H), 1.35 (t, 3 H, *J* = 7.14 Hz), 1.28 (t, 3 H, *J* = 7.16 Hz) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8, 153.1, 150.3, 129.9, 125.6, 124.0, 121.8, 110.9, 80.8, 80.3, 70.3, 62.8, 62.2, 40.4, 38.2, 14.0, 13.9 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2906, 2232, 1737, 1714, 1482 cm⁻¹;

EIMS (70 eV): *m/z* 316 (M⁺, 1), 243 (100).

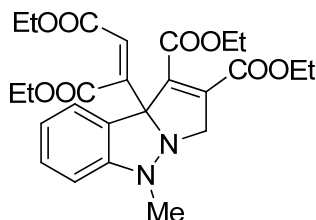
HRESIMS: C₁₇H₂₁N₂O₄: ber. 317.1501.

gef. 317.1502.

Elementaranalyse: C₁₇H₂₀N₂O₄: ber. C, 64.54; H, 6.37; N, 8.86.

gef. C, 63.41; H, 5.698; N, 7.947

9b-(1,4-Diethoxy-1,4-dioxobut-2-en-2-yl)-5-methyl-5,9b-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-b]indazol-1,2-dicarbonsäure-diethylester 140



Gelbes Öl; Ausbeute: 136 mg (11 %).

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 7.80 – 7.78 (m, 1 H), 7.00 – 6.96 (m, 1 H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H), 6.53 (s, 1 H); 6.37 (d, 1 H, J = 7.92 Hz), 4.34 (d, 1 H, J = 17.13 Hz), 4.28 – 4.15 (m, 3 H), 3.97 (q, 2 H, J = 7.14 Hz), 3.91 (q, 2 H, J = 7.12 Hz), 3.84 (q, 2 H, J = 7.14 Hz), 1.05 (t, 3 H, J = 7.16 Hz), 0.90 (t, 3 H, J = 7.14 Hz), 0.86 (t, 3 H, J = 7.14 Hz), 0.79 (t, 3 H, J = 7.12 Hz) ppm.

¹³C-NMR (C₆D₆): δ = 166.1, 164.5, 163.4, 162.8, 151.9, 151.2, 141.2, 136.7, 129.5, 127.0, 125.9, 122.4, 121.7, 111.8, 86.0, 63.4, 61.1, 61.0 (2 C), 60.5, 43.4, 13.8, 13.7 (2 C), 13.6 ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 2984, 2939, 2906, 1728, 1479 cm⁻¹;

EIMS (70 eV): m/z 486 (M⁺, 14), 314 (100), 269 (30).

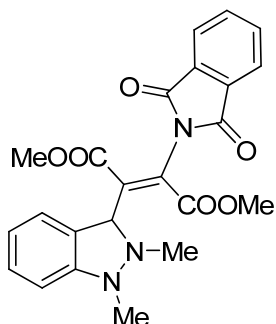
HRESIMS: C₂₅H₃₁N₂O₄: ber. 487.2080.

gef. 487.2088.

Elementaranalyse: C₂₅H₃₀N₂O₄: ber. C, 61.72; H, 6.22; N, 5.76.

gef. C, 61.06; H, 5.847; N, 5.342.

2-(1,2-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-indazol-3-yl)-3-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)fumarsäure-dimethylester 143



1,2-Dimethyl-1*H*-indazolium-3-carboxylat **100** (100 mg, 0.5 mmol), DMAD (150 mg, 1.05 mmol) und Phthalimid (75 mg, 0.5 mmol) werden in 0.5 ml Acetonitril und 3.5 ml Toluol suspendiert und 6 Stunden bei 90 – 100 °C erhitzt.

Gelber Feststoff; Smp 134 – 137 °C, Ausbeute: 57 mg (26 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 – 7.90 (m, 2 H), 7.79 – 7.77 (m, 2 H), 7.21 – 7.13 (m, 2 H), 6.92 (ddd, 1 H, *J* = 7.45, 7.45, 1.02 Hz), 6.61 (d, 1 H, *J* = 7.45 Hz), 5.95 (s, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (o), 166.1 (o), 165.1 (o), 162.8 (o), 151.0 (o), 149.0 (o), 134.5, 131.8 (o), 128.6, 127.5 (o), 124.0, 123.0, 121.7 (o), 121.4, 110.2, 69.6, 53.1, 51.9, 43.3, 41.9 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433, 2953, 1727, 1249, 722 cm⁻¹.

EIMS: *m/z* 436 (<0.01), 376 (35), 147(50), 104 (100), 76(98).

ESIMS: C₂₃H₂₂N₃O₆: ber. 436.2.
gef. 436.2.

C₂₃H₂₁N₃O₆Na: ber. 458.1.
gef. 458.3.

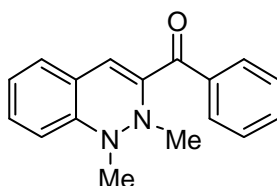
HRESIMS: C₂₃H₂₁N₂O₆Na: ber. 458.1328.
gef. 458.1338.

8.6 Versuche zu Kapiteln 4.4 und 4.5

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Cinnoline

Unter einer Schutzgasatmosphäre wurde das Betain **97** (200 mg, 1 mmol) und 80 mg (0.5 mmol) α -Bromacetophenon oder α -4-Dibromacetophenon (140 mg, 0.5 mmol) oder 2-Brom-1-indanon (118 mg, 0.5 mmol) in 5 ml Acetonitril suspendiert. Diese Suspension wurde für 45 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, PE:EE 8:1) getrennt.

(1,2-Dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)(phenyl)methanon **149**



Rotes Öl, die Ausbeute 60 mg (46 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.86 (dd, J = 7.38 Hz, J = 1.94 Hz, 2 H; *o*-H), 7.57 (dd, J = 7.32 Hz, J = 1.94 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H; *p*-H), 7.47 (dd, J = 7.38 Hz, J = 7.32 Hz, 2 H; *m*-H), 7.30 (ddd, J = 7.9 Hz, J = 7.64 Hz, J = 1.42 Hz, 1 H, 7-H), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.42 Hz, 1 H, 5-H), 7.00, (ddd, J = 7.64 Hz, J = 7.5 Hz, J = 1.02 Hz, 1H; 6-H), 6.95 (s, 1 H; 4-H), 6.89 (d, J = 7.9, 1 H; 8-H), 3.00 (s, 3 H; N(1)-Me), 2.65 (s, 3 H; N(2)-Me) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 193.0 (C=O), 145.4 (C-8a), 143.4 (C-3), 138.2 (Ph: C-1), 132.1 (Ph: C-4), 131.0 (C-7), 129.4 (Ph: C-2), 128.2 (Ph: C-3), 127.2 (C-5), 124.8 (C-4), 123.8 (C-4a), 123.1 (C-6), 119.8 (C-8), 42.7 (N(1)-Me), 40.2 (N(2)-Me) ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ = 3061, 3954, 2855, 1650, 1598, 1447, 1291, 1223, 751 cm⁻¹.

EIMS (70 eV): $m/z = 264$ (M^+ , 20), 249 (100).

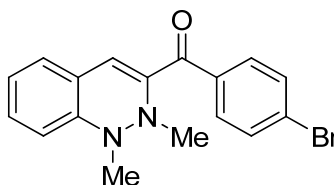
HRESIMS: $C_{17}H_{17}N_2O$: ber. 265.1341.

gef. 265.1340

Elementaranalyse: $C_{17}H_{16}N_2O$: ber. C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60.

gef. C, 77.03; H, 5.46; N, 10.32.

(4-Bromphenyl)(1,2-dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)methanon 150



Rotes Öl, Ausbeute: 137 mg (80 %).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.78$ (m, 2 H), 7.61 (m, 2 H), 7.31 (ddd, 1 H, $J = 7.88, 7.6, 1.15$ Hz), 7.16 (dd, 1 H, $J = 7.48, 1.15$ Hz), 7.01 (ddd, 1 H, $J = 7.6, 7.48, 1.15$ Hz), 6.96 (s, 1 H), 6.98 (d, 1 H, $J = 7.88$ Hz), 2.99 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 191.6, 145.4, 143.2, 136.8, 131.4, 131.0, 130.9, 127.2, 127.0, 124.5, 123.6, 123.1, 119.6, 42.5, 40.2$ ppm.

IR (NaCl): $\tilde{\nu} = 3062, 2953, 2855, 1649, 1585, 1440, 1291, 1217, 1069, 761$ cm^{-1} .

EIMS (70 eV): $m/z = 342$ (M^+ , 6), 327 (100).

HRESIMS: $C_{17}H_{16}BrN_2O$: ber. 343.0446.

gef. 343.0444

Methode B

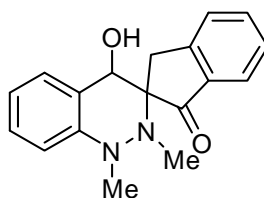
Unter Schutzgasatmosphäre wurden 300 mg (1.5 mmol) Betain **100** und 278 mg (0.75 mmol) α, α -4-Dibromacetophenon in 5 ml Acetonitril suspendiert. Diese Suspension wurde 45 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 10/1) getrennt. Es

resultierte (4-Bromphenyl)(1,2-dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)methanon als rotes Öl in 5 % (12 mg, 0.035 mmol) Ausbeute. Alle spektroskopischen Daten sind mit dem nach der ersten Methode gebildeten Produkt identisch.

Methode C

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 300 mg (1.5 mmol) Betain **100** und 185 mg (0.5 mmol) α,α -4-Dibromoacetophenon in 5 ml Acetonitril suspendiert. Diese Suspension wurde nach 45 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, PE/EE 10/1) getrennt. Es resultierte (4-Bromphenyl)(1,2-dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)methanon als rotes Öl in 13 % (22 mg, 0.064 mmol) Ausbeute. Alle spektroskopische Daten entsprechen dem nach der ersten Methode gebildeten Produkt.

4-Hydroxy-1,2-dimethyl-2,4-dihydro-1H-spiro[cinnolin-3,2'-inden]-1'(3'H)-on **157**



Gelber Feststoff. Ausbeute 95 mg (65 %). Smp. 188 – 190 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (d, 1 H, J = 7.72 Hz), 7.56 (ddd, 1 H, J = 7.63, 7.31, 1.08 Hz), 7.51 (d, 1 H, J = 7.59 Hz), 7.36 (d, 1 H, J = 7.63 Hz), 7.31 (dd, 1 H, J = 7.72, 7.31 Hz), 7.22 (ddd, 1H, J = 8.13, 7.50, 0.78 Hz), 6.82 (ddd, 1 H, J = 7.59, 7.50, 0.79 Hz), 6.53 (d, 1 H, J = 8.13 Hz), 5.34 (s, 1 H), 3.25 (d, 1 H, J = 17.4 Hz), 3.14 (s, 3 H), 3.04 (d, 1 H, J = 17.4 Hz), 2.66 (s, 3 H), 2.38 (br. s, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 204.6, 153.3, 142.2, 136.5, 135.6, 128.5, 127.3, 126.9, 126.4, 124.4, 121.4, 117.1, 110.6, 68.7, 62.5, 38.8, 35.1, 34.3 ppm.

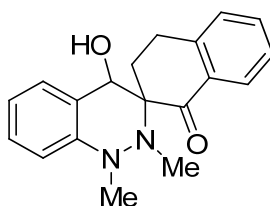
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3253, 3059, 2864, 2807, 1704, 1603, 1573, 1490, 1280, 1218, 1044, 747 cm⁻¹;

EIMS (70 eV): m/z 294 (30), 279 (10), 108 (100)

HRESIMS: $C_{18}H_{19}N_2O_2$: ber. 295.1447:
gef. 295.1453.

Elementaranalyse: $C_{18}H_{19}N_2O_2$: ber. C, 73.45, H, 6.16, N, 9.52
gef. C, 72.59, H, 5.359, N, 9.273

4-Hydroxy-1,2-dimethyl-2,3',4,4'-tetrahydro-1*H*,1'*H*-spiro[cinnolin-3,2'-naphthalen]-1'-on 159



Es wird ein grün-gelber Feststoff isoliert. Die Ausbeute beträgt 112 mg (73 %). Smp. 171 – 173 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (dd, 1 H, J = 7.75, 1.25 Hz), 7.62 (ddd, 1 H, J = 7.62, 2.46, 1.24 Hz), 7.50 (ddd, 1 H, J = 7.45, 7.46, 1.5 Hz), 7.34 – 7.15 (m, 3 H), 6.85 (ddd, 1 H, J = 7.46, 7.45, 1.04 Hz), 6.51 (dd, 1 H, J = 8.2, 0.78 Hz), 5.68 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 3.44 – 3.27 (m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 2.83 – 2.71 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.28 – 2.18 (m, 1 H), 2.09 – 1.98 (m, 1 H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 198.4 (o), 145.2 (o), 142.3 (o), 133.4, 132.4 (o), 128.6, 128.1, 128.0, 127.7, 126.3, 121.3 (o), 117.9, 110.7, 64.9 (o), 61.6, 37.8, 34.6, 26.8 (-), 24.9 (-) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3564, 2965, 2884, 1685, 1600, 1489, 1454, 1042, 748 cm^{-1} ;

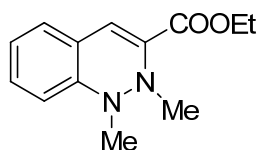
EIMS (70 eV): m/z = 308 (100), 174 (75), 106 (90)

HRESIMS: $C_{38}H_{40}N_4O_4\text{Na}$: ber. 639.2947:
gef. 639.2921.

$C_{19}H_{21}N_2O_2$: ber. 309.1603:
gef. 309.1599.

Elementaranalyse: $C_{38}H_{40}N_4O_4Na$: ber.: C, 74.00, H, 6.54, N, 9.08
gef. für: C, , H, , N,

1,2-Dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-carbonsäure-ethylester 166



(Kieselgel, PE/EE 10/1)

Es resultiert als ein gelbes Öl. Die Ausbeute beträgt 12 mg (10 %).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.32 – 7.16 (m, 3 H), 7.01 (dd, 1 H, J = 7.34, 7.38 Hz), 6.89 (d, 1 H, J = 7.98), 4.30 (q, 2 H, J = 7.08 Hz), 2.87 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 1.36 (t, 3 H, J = 7.08 Hz) ppm.

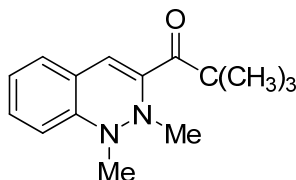
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.0 (o), 145.2 (o), 136.3 (o), 130.4, 126.6, 123.8 (o), 123.3, 121.8, 120.4, 61.0, 42.9 (-), 40.2 (-), 14.3 (-) ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2856, 2785, 1717, 1617, 1442, 1368, 1296, 1216, 1076, 776 cm^{-1} ;

EIMS (70 eV): m/z = 232 (M^+ , 40), 217 (100), 189 (95)

HRESIMS: ber. für $C_{13}H_{17}N_2O_2$: 233.1290: gef. 233.1284.

1-(1,2-Dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on 170



(Kieselgel, PE/EE 10/1)

Es resultiert als ein gelbes Öl. Die Ausbeute 12 mg (10 %).

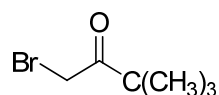
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.24 (ddd, 1 H, J = 7.76, 7.67, 1.44 Hz), 7.16 (dd, 1 H, J = 7.54, 1.33 Hz), 6.92 (ddd, 1 H, J = 7.45, 7.52, 1.05 Hz), 6.83 (s, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H), 1.34 (s, 9 H) ppm.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.1, 145.5, 144.7, 130.2, 127.4, 122.8, 121.7, 121.0, 117.1, 44.2, 40.5, 39.2, 27.1 ppm.

HRESIMS: C₁₅H₂₀N₂NaO: ber: 267.1473:

gef: 267.1407.

1-(1,2-Dimethyl-1,2-dihydrocinnolin-3-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on 171



(Kieselgel, PE/EE 10/1)

Es resultiert als ein gelbes Öl. Die Ausbeute 12 mg (10 %).

Diese Verbindung wurde mit **170** im Verhältnis 2:1 säulenchromatographisch getrennt. Diese Verbindungen wurden mittels HPLC getrennt und direkt am HRESIMS gemessen. Deswegen sind sie getrennt charakterisiert.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.19 (s, 2 H), 1.23 (s, 9 H) ppm.

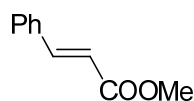
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.1 (o), 31.8 (-), 26.7 ppm.

8.7 Versuche zu Kapitel 7.6

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Dehalogenierung der α,β -Dihalogenketone und α,β -Dihalogenester

Betain **100** (100 mg, 0.5 mmol) wurde in 5 ml Acetonitril suspendiert. Nach Zugabe von 0.5 mmol des entsprechenden Halogenderivates (0.5 mmol) wurde die Suspension für 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 10 ml eines Gemisches aus PE:EE 2:1 gerührt. Der entstehende Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat säulenchromatographisch mit PE:EE gereinigt.

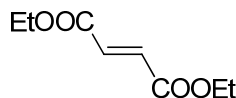
(*E*)-Zimtsäuremethylester ^[121] **181**



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.70 (d, 1 H, J = 16.02 Hz), 7.55 – 7.50 (m, 2 H), 7.41 – 7.37 (m, 3 H), 6.45 (d, 1 H, J = 16.02 Hz), 3.81 (s, 3 H) ppm.

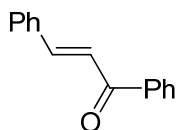
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 167.4, 144.9, 134.4, 130.3, 128.9, 117.8, 51.7 ppm.

Fumarsäure-diethylester **182**

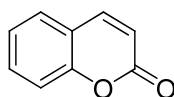


¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 6.85 (s, 2 H), 4.26 (q, 4 H, J = 7.12 Hz), 1.32 (t, 6 H, J = 7.12 Hz) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (2C), 133.5 (2C), 61.2 (2C), 14.0 (2C) ppm.

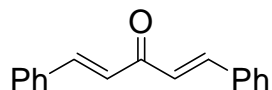
Benzylideneacetophenon 183

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.13 - 8.08$ (m, 2 H), $7.72 - 7.38$ (m, 10 H), 5.83 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz), 5.65 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz) ppm.

2H-Chromen-2-on 184

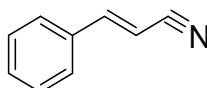
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.64$ (d, 1 H, $J = 9.55$ Hz), $7.50 - 7.40$ (m, 2 H), $7.28 - 7.17$ (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H, $J = 9.55$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.7, 154.0, 143.4, 131.8, 127.9, 124.4, 118.8, 116.9, 116.7$ ppm.

(1E,4E)-1,5-Diphenylpenta-1,4-dien-3-on 185

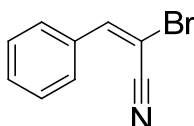
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.74$ (d, 2 H, $J = 15.95$ Hz), $7.64 - 7.59$ (m, 4 H), $7.42 - 7.37$ (m, 6 H), 7.08 (d, 2 H, $J = 15.95$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 188.9, 143.3, 134.8, 130.5, 129.0, 128.4, 125.4$ ppm.

Zimtsäurenitril 186

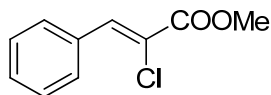
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.41 – 7.32 (m, 5 H), 7.25 (d, 1 H, *J* = 16.68 Hz), 5.83 (d, 1 H, *J* = 16.68 Hz) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 149.6, 132.5, 130.2, 128.1, 126.3, 117.1, 95.3 ppm.

(*E*)-2-Brom-3-phenylacrylsäurenitril 187

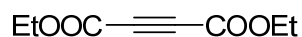
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 – 7.67 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.49 – 7.41 (m, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 149.1, 132.7, 131.3, 129.2, 128.6, 115.7, 84.6 ppm.

(*Z*)-2-Chlor-3-phenylacrylsäure-methylester 190

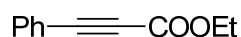
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.92 (s, 1 H), 7.87 – 7.82 (m, 2 H), 7.46 – 7.39 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 163.9, 137.2, 132.9, 130.6, 130.2, 128.5, 121.8, 53.4 ppm.

Acetylendicarbonsäure-diethylester 193

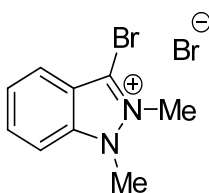
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 4.30 (q, 4 H, *J* = 7.14 Hz), 1.34 (t, 6 H, *J* = 7.14 Hz) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 151.8, 74.6, 63.0, 13.8 ppm.

3-Phenylpropionsäure-ethylester 195

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 – 7.55 (m, 2 H), 7.44 – 7.31 (m, 3 H), 4.29 (q, 2 H, *J* = 7.14 Hz), 1.35 (t, 3 H, *J* = 7.14 Hz) ppm.

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 154.0, 132.9, 130.6, 129.6, 128.5, 128.3, 128.1, 62.0, 14.1 ppm.

3-Brom-1,2-dimethyl-1*H*-indazoliumbromid 186

Gelber Feststoff, die Ausbeute: 90 – 95 %. Smp. 198 °C (zer.)

¹H-NMR (200 MHz, MeOD): δ = 7.91 – 7.85 (m, 3 H), 7.60 – 7.52 (m, 1 H), 4.39 (s, 3 H), 4.33 (s, 3 H) ppm.

^{13}C -NMR (50 MHz, MeOD): $\delta = 141.7, 135.7, 127.2, 122.7$ (2C), 122.4, 112.4, 37.3, 35.4 ppm.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3095, 3016, 2940, 1628, 1519, 1359, 1244, 1191, 756, 742\text{ cm}^{-1}$.

EIMS (70 eV): $m/z = 211, 213$ (M^+ , 100), 132 (15).

HRESIMS: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_2$: ber. 225.0027
gef. 225.0034

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2$: ber. C, 35.33; H, 3.29; N, 9.15
gef. C, 35.58; H, 3.067; N, 9.467

9 Röntgenstrukturanalytischer Teil

Röntgenographische Daten von 4-Hydroxy-1,2-dimethyl-2,4-dihydro-1*H*-spiro[cinnolin-3,2'-inden]-1'(3'H)-on **157**

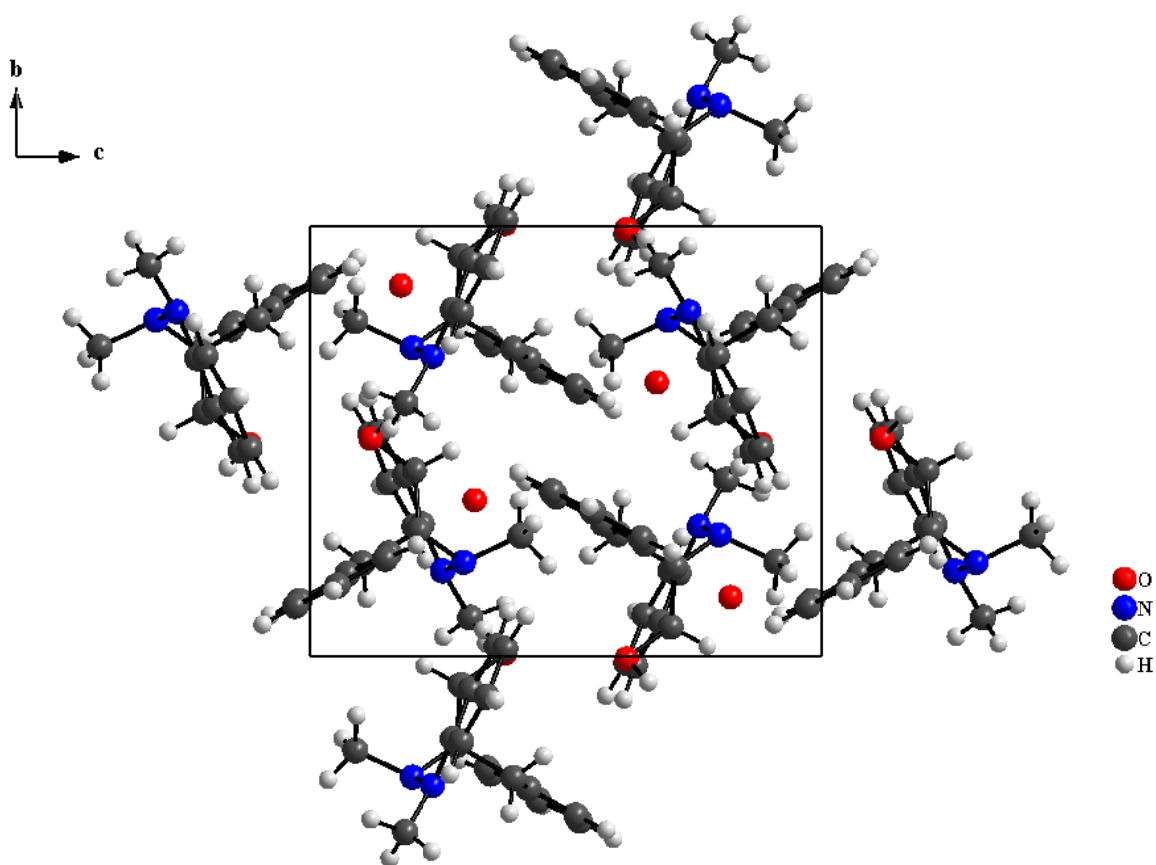


Abbildung 9.1: Elementarzelle von **157**

| | |
|----------------|---|
| Summenformel: | C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ |
| Formelgewicht: | 294.34 |
| Temperatur: | 223 (2) K |
| Wellenlänge: | 0.71073 Å |
| Kristallsystem | monoklin |
| Raumgruppe: | <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (No. 14) |

| | |
|--------------------------------------|--|
| Elementarzelle: | $a = 11.815(1) \text{ \AA}$ $b = 10.113(1) \text{ \AA}$ $c = 13.162(2) \text{ \AA}$ $\beta = 113.72(1)^\circ$ |
| Volumen: | $1439.8(3) \text{ \AA}^3$ |
| Z: | 4 |
| Berechnete Dichte: | 1.358 g/cm^3 |
| $\mu(\text{MoK}\alpha)$: | 0.090 |
| Extinktionskoeffizient: | 0.090 |
| F(000): | 624 |
| Kristallgröße: | $0.25 \times 0.25 \times 0.25$ |
| Θ -Bereich der Datensammlung: | $1.00 - 50.06$ |
| Index-Bereiche: | $-14 \leq h \leq 14, -12 \leq k \leq 10, -15 \leq l \leq 15$ |
| Gesammelte Reflexe: | 13353 |
| Unabhängige Reflexe: | 2538 |
| Absorptionskorrektur: | ohne |
| Verfeinerungsmethode: | SHELXS[97], SHELXL[97] |
| Daten / Parameter: | 2538 / 267 |
| Goodness-of-fit on F^2 : | 1.121 |
| R-Wert [$I > 2\sigma(I)$]: | $R_1 = 0.0498, wR_2 = 0.1314$ |
| R-Wert (alle Daten): | $R_1 = 0.0519, wR_2 = 0.1278$ |
| Min./max. Restelektronendichte: | $0.312 / -0.350 \text{ e\AA}^{-3}$ |

Tabelle 9.1: Atomkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter [\AA^2] von **157**. $U_{(\text{eq})}$ ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors.

| | x | y | z | $U_{(\text{eq})}$ |
|----|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| O1 | 0.58702(12) | 0.86293(16) | 0.17742(11) | 0.0460(4) |
| O2 | 0.51670(12) | 1.00611(15) | 0.38134(12) | 0.0453(4) |
| N1 | 0.27476(12) | 0.69790(15) | 0.23978(13) | 0.0339(4) |

| | x | y | z | U _(eq) |
|------|-------------|-------------|-------------|-------------------|
| N2 | 0.36963(12) | 0.71765(15) | 0.19964(12) | 0.0306(4) |
| C3 | 0.47172(14) | 0.79245(18) | 0.28723(14) | 0.0302(4) |
| C1' | 0.58508(15) | 0.80376(18) | 0.25670(15) | 0.0327(4) |
| C3' | 0.51905(15) | 0.71587(19) | 0.39753(15) | 0.0327(4) |
| C3A' | 0.65466(15) | 0.69162(18) | 0.42635(14) | 0.0300(4) |
| C4' | 0.74094(17) | 0.6286(2) | 0.51972(16) | 0.0382(5) |
| C5' | 0.86169(17) | 0.6164(2) | 0.52778(18) | 0.0443(5) |
| C6' | 0.89659(16) | 0.6639(2) | 0.44596(18) | 0.0448(5) |
| C7' | 0.81138(16) | 0.7258(2) | 0.35308(18) | 0.0390(5) |
| C7A' | 0.69034(15) | 0.73915(18) | 0.34537(15) | 0.0324(4) |
| C4 | 0.42542(15) | 0.93210(18) | 0.29555(15) | 0.0324(4) |
| C4A | 0.30756(14) | 0.92153(18) | 0.31456(14) | 0.0301(4) |
| C5 | 0.27096(16) | 1.02276(19) | 0.36522(15) | 0.0356(4) |
| C6 | 0.16204(17) | 1.0165(2) | 0.38153(16) | 0.0398(5) |
| C7 | 0.08906(16) | 0.9050(2) | 0.34620(16) | 0.0392(5) |
| C8 | 0.12276(15) | 0.8012(2) | 0.29592(16) | 0.0357(5) |
| C8A | 0.23357(14) | 0.80672(17) | 0.28025(14) | 0.0298(4) |
| C9 | 0.19261(17) | 0.5896(2) | 0.1862(2) | 0.0416(5) |
| C10 | 0.31731(18) | 0.7800(2) | 0.08893(16) | 0.0402(5) |
| H3A' | 0.5084(19) | 0.766(2) | 0.4553(19) | 0.039(5) |
| H3B' | 0.4746(18) | 0.633(2) | 0.3895(17) | 0.036(5) |
| H4' | 0.7172(18) | 0.594(2) | 0.5795(18) | 0.037(5) |
| H5' | 0.918(2) | 0.573(3) | 0.593(2) | 0.060(7) |
| H6' | 0.982(2) | 0.652(2) | 0.4546(19) | 0.052(6) |
| H7' | 0.8358(19) | 0.759(2) | 0.2922(19) | 0.039(5) |
| H2 | 0.556(3) | 1.061(4) | 0.339(3) | 0.089(10) |
| H4 | 0.4082(17) | 0.977(2) | 0.2237(16) | 0.029(5) |
| H5 | 0.322(2) | 1.102(3) | 0.3866(19) | 0.048(6) |
| H6 | 0.141(2) | 1.093(3) | 0.4208(19) | 0.048(6) |
| H7 | 0.016(2) | 0.897(2) | 0.3624(18) | 0.046(6) |

| | x | y | z | U _(eq) |
|------|----------|----------|------------|-------------------|
| H8 | 0.074(2) | 0.724(2) | 0.2738(19) | 0.046(6) |
| H9A | 0.167(2) | 0.545(3) | 0.238(2) | 0.057(7) |
| H9B | 0.240(2) | 0.529(3) | 0.1555(19) | 0.054(6) |
| H9C | 0.116(2) | 0.619(3) | 0.118(2) | 0.060(7) |
| H10A | 0.263(2) | 0.861(2) | 0.0913(19) | 0.049(6) |
| H10B | 0.270(2) | 0.711(3) | 0.036(2) | 0.056(7) |
| H10C | 0.383(2) | 0.808(3) | 0.064(2) | 0.058(7) |

Tabelle 9.2: Anisotrope Auslenkungsparameter [\AA^2] von **157**. Der Exponent der anisotropen Temperaturfaktoren hat die Form: $-2\pi^2[h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

| | U ₁₁ | U ₂₂ | U ₃₃ | U ₂₃ | U ₁₃ | U ₁₂ |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| O1 | 0.0364(7) | 0.0589(10) | 0.0436(8) | 0.0091(7) | 0.0171(6) | -0.0035(6) |
| O2 | 0.0337(7) | 0.0451(8) | 0.0526(9) | -0.0144(7) | 0.0125(6) | -0.0174(6) |
| N1 | 0.0225(7) | 0.0316(8) | 0.0439(9) | -0.0069(6) | 0.0095(6) | -0.0056(6) |
| N2 | 0.0228(7) | 0.0313(8) | 0.0331(8) | -0.0022(6) | 0.0065(6) | -0.0013(5) |
| C3 | 0.0218(8) | 0.0333(9) | 0.0312(9) | -0.0012(7) | 0.0064(7) | -0.0041(7) |
| C1' | 0.0274(8) | 0.0343(9) | 0.0340(9) | -0.0021(8) | 0.0100(7) | -0.0044(7) |
| C3' | 0.0229(8) | 0.0388(10) | 0.0332(10) | 0.0020(8) | 0.0078(7) | -0.0011(7) |
| C4' | 0.0337(9) | 0.0399(11) | 0.0345(10) | -0.0039(8) | 0.0071(8) | 0.0043(8) |
| C5' | 0.0310(9) | 0.0453(11) | 0.0442(11) | -0.0056(9) | 0.0023(8) | 0.0091(8) |
| C6' | 0.0248(9) | 0.0468(12) | 0.0583(13) | -0.0109(10) | 0.0119(8) | 0.0036(8) |
| C7' | 0.0273(9) | 0.0403(11) | 0.0498(12) | -0.0075(9) | 0.0159(8) | -0.0030(7) |
| C7A' | 0.0247(8) | 0.0316(9) | 0.0366(10) | -0.0074(7) | 0.0080(7) | -0.0024(7) |
| C4 | 0.0261(8) | 0.0306(9) | 0.0360(9) | -0.0041(8) | 0.0079(7) | -0.0063(7) |
| C4A | 0.0245(8) | 0.0307(9) | 0.0287(8) | 0.0005(7) | 0.0039(6) | -0.0003(6) |
| C5 | 0.0337(9) | 0.0324(10) | 0.0355(9) | -0.0019(8) | 0.0086(7) | -0.0010(8) |
| C6 | 0.0370(9) | 0.0398(11) | 0.0415(10) | -0.0003(8) | 0.0146(8) | 0.0078(8) |

| | U ₁₁ | U ₂₂ | U ₃₃ | U ₂₃ | U ₁₃ | U ₁₂ |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C7 | 0.0237(8) | 0.0472(11) | 0.0440(10) | 0.0057(9) | 0.0108(7) | 0.0066(8) |
| C8 | 0.0215(8) | 0.0385(10) | 0.0393(10) | 0.0031(8) | 0.0042(7) | -0.0013(7) |
| C8A | 0.0215(8) | 0.0314(9) | 0.0289(8) | 0.0028(7) | 0.0022(6) | 0.0008(6) |
| C9 | 0.0286(9) | 0.0324(10) | 0.0558(12) | -0.0071(9) | 0.0087(9) | -0.0063(8) |
| C10 | 0.0321(9) | 0.0453(12) | 0.0343(10) | 0.0007(8) | 0.0042(8) | 0.0012(8) |

Tabelle 9.3: Bindungslänge [\AA] von **157**

| | | | | | |
|------|------|----------|-----|------|----------|
| O1 | C1' | 1.211(2) | C6' | H6' | 0.98(2) |
| O2 | C4 | 1.421(2) | C7' | C7A' | 1.399(2) |
| O2 | H2 | 1.02(4) | C7' | H7' | 1.01(2) |
| N1 | C8A | 1.393(2) | C4 | C4A | 1.514(2) |
| N1 | N2 | 1.432(2) | C4 | H4 | 0.99(2) |
| N1 | C9 | 1.446(2) | C4A | C5 | 1.383(3) |
| N2 | C10 | 1.476(2) | C4A | C8A | 1.414(2) |
| N2 | C3 | 1.496(2) | C5 | C6 | 1.389(3) |
| C3 | C4 | 1.534(3) | C5 | H5 | 0.97(3) |
| C3 | C3' | 1.539(3) | C6 | C7 | 1.381(3) |
| C3 | C1' | 1.550(2) | C6 | H6 | 1.01(3) |
| C1' | C7A' | 1.472(2) | C7 | C8 | 1.382(3) |
| C3' | C3A' | 1.511(2) | C7 | H7 | 0.97(2) |
| C3' | H3A' | 0.96(2) | C8 | C8A | 1.406(2) |
| C3' | H3B' | 0.97(2) | C8 | H8 | 0.95(2) |
| C3A' | C7A' | 1.381(3) | C9 | H9A | 0.97(3) |
| C3A' | C4' | 1.396(3) | C9 | H9B | 1.01(3) |
| C4' | C5' | 1.393(3) | C9 | H9C | 1.03(3) |
| C4' | H4' | 1.00(2) | C10 | H10A | 1.05(2) |
| C5' | C6' | 1.385(3) | C10 | H10B | 0.99(3) |
| C5' | H5' | 0.96(3) | C10 | H10C | 1.00(3) |
| C6' | C7' | 1.382(3) | | | |

Tabelle 9.4: Bindungswinkel [°] von **157**

| | | | |
|-------------------|------------|-------------------|------------|
| C4 - O2 - H2 | 102.9(18) | C3A' - C7A' - C1' | 110.10(15) |
| C8A - N1 - N2 | 118.45(14) | C7' - C7A' - C1' | 127.82(18) |
| C8A - N1 - C9 | 121.09(14) | O2 - C4 - C4A | 111.13(15) |
| N2 - N1 - C9 | 113.39(15) | O2 - C4 - C3 | 111.30(14) |
| N1 - N2 - C10 | 110.16(13) | C4A - C4 - C3 | 108.95(14) |
| N1 - N2 - C3 | 107.11(13) | O2 - C4 - H4 | 108.3(11) |
| C10 - N2 - C3 | 115.62(14) | C4A - C4 - H4 | 109.9(11) |
| N2 - C3 - C4 | 108.69(13) | C3 - C4 - H4 | 107.3(11) |
| N2 - C3 - C3' | 110.31(14) | C5 - C4A - C8A | 119.28(16) |
| C4 - C3 - C3' | 113.62(15) | C5 - C4A - C4 | 120.94(16) |
| N2 - C3 - C1' | 110.52(14) | C8A - C4A - C4 | 119.78(16) |
| C4 - C3 - C1' | 108.70(14) | C4A - C5 - C6 | 121.99(17) |
| C3' - C3 - C1' | 104.94(13) | C4A - C5 - H5 | 118.1(14) |
| O1 - C1' - C7A' | 126.84(16) | C6 - C5 - H5 | 119.8(13) |
| O1 - C1' - C3 | 125.29(16) | C7 - C6 - C5 | 118.49(18) |
| C7A' - C1' - C3 | 107.71(15) | C7 - C6 - H6 | 123.1(13) |
| C3A' - C3' - C3 | 105.36(14) | C5 - C6 - H6 | 118.4(13) |
| C3A' - C3' - H3A' | 110.5(13) | C6 - C7 - C8 | 121.34(17) |
| C3 - C3' - H3A' | 111.4(13) | C6 - C7 - H7 | 119.1(14) |
| C3A' - C3' - H3B' | 111.1(12) | C8 - C7 - H7 | 119.4(14) |
| C3 - C3' - H3B' | 110.9(12) | C7 - C8 - C8A | 120.31(18) |
| H3A' - C3' - H3B' | 107.7(18) | C7 - C8 - H8 | 121.5(14) |
| C7A' - C3A' - C4' | 119.81(16) | C8A - C8 - H8 | 118.1(14) |
| C7A' - C3A' - C3' | 111.84(15) | N1 - C8A - C8 | 120.93(16) |
| C4' - C3A' - C3' | 128.35(16) | N1 - C8A - C4A | 120.32(15) |
| C5' - C4' - C3A' | 118.05(19) | C8 - C8A - C4A | 118.57(17) |
| C5' - C4' - H4' | 120.9(12) | N1 - C9 - H9A | 110.5(15) |
| C3A' - C4' - H4' | 121.0(12) | N1 - C9 - H9B | 106.5(13) |
| C6' - C5' - C4' | 121.77(18) | H9A - C9 - H9B | 112(2) |
| C6' - C5' - H5' | 122.5(15) | N1 - C9 - H9C | 112.8(15) |

| | | | |
|------------------|------------|-------------------|-----------|
| C4' - C5' - H5' | 115.7(15) | H9A - C9 - H9C | 109(2) |
| C7' - C6' - C5' | 120.41(17) | H9B - C9 - H9C | 105.3(19) |
| C7' - C6' - H6' | 120.7(14) | N2 - C10 - H10A | 108.9(13) |
| C5' - C6' - H6' | 118.9(14) | N2 - C10 - H10B | 106.9(15) |
| C6' - C7' - C7A' | 117.88(19) | H10A - C10 - H10B | 113.1(19) |
| C6' - C7' - H7' | 120.8(12) | N2 - C10 - H10C | 111.9(15) |
| C7A' - C7' - H7' | 121.3(12) | H10A - C10 - H10C | 111(2) |
| C3A' - C7A' - C7 | 122.07(17) | H10B - C10 - H10C | 105(2) |

10 Thermoanalytischer Anhang

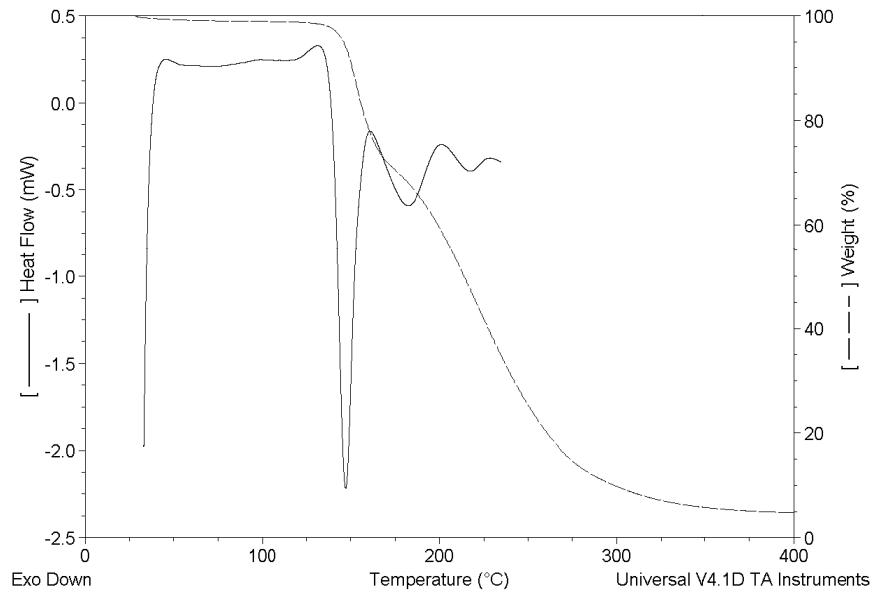


Abbildung 10.1 Kombination TGA / DSC von **74**

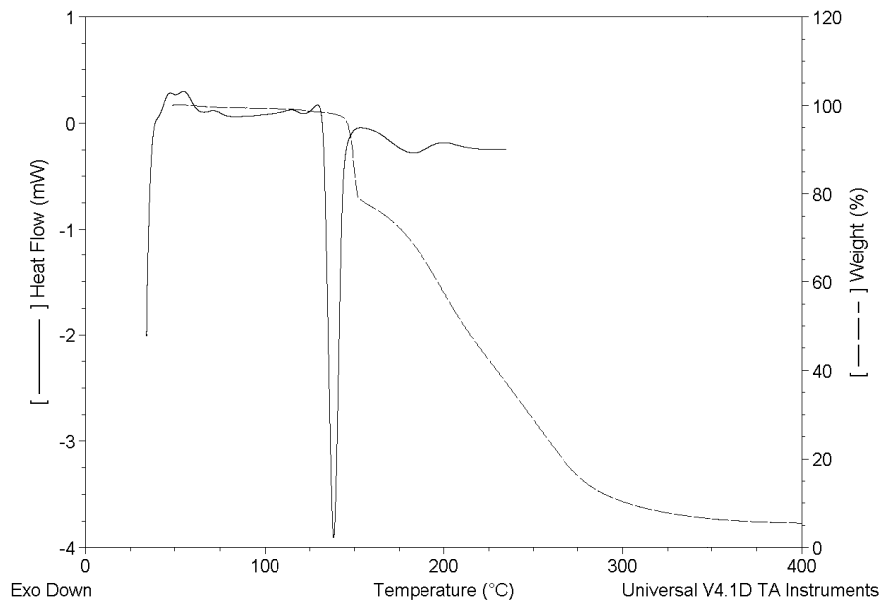
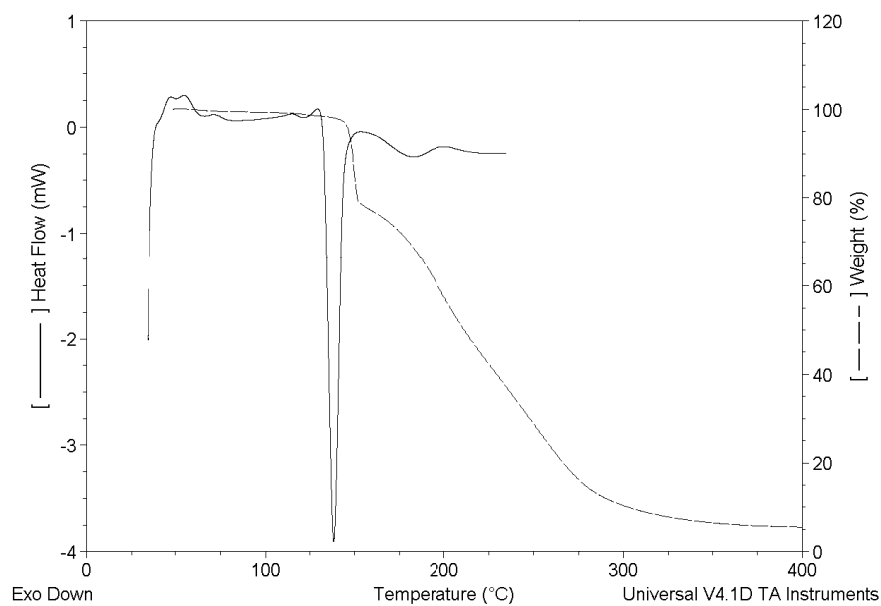
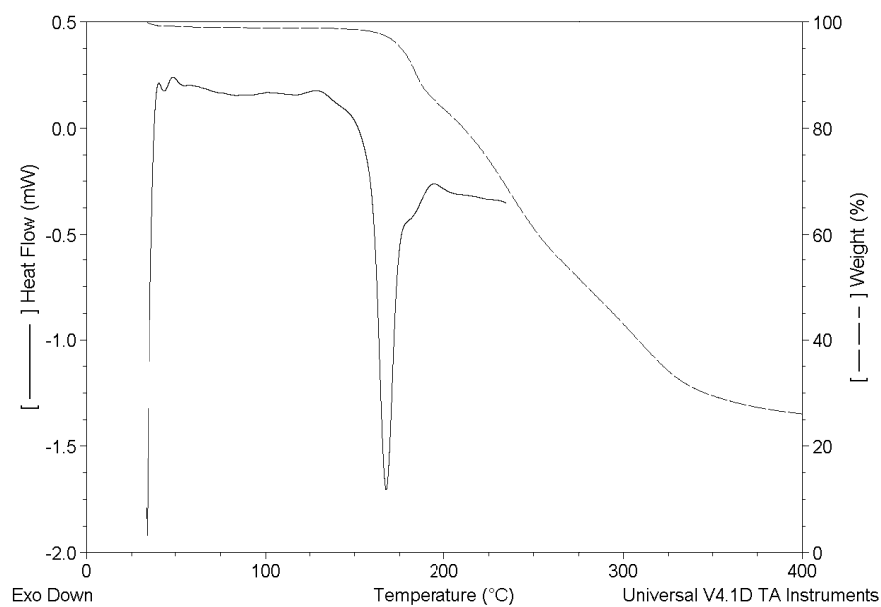


Abbildung 10.2: Kombination TGA / DSC von **75**

Abbildung 10.3: Kombination TGA / DSC von **76**Abbildung 10.4: Kombination TGA / DSC von **77**

11 Literaturverzeichnis

-
- ¹ H. Beyer, W. Walter, W. Francke, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 23. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 1998.
- ² A. Schmidt, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2003**, 85, 67.
- ³ E. Fischer, E. Besthorn, *Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 212, 316.
- ⁴ R. S. Ramakrishna, H. M. N. H. Irving, *Chem. Comm.* **1969**, 1356.
- ⁵ Y. Kushi, Q. Fernando, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1965.
- ⁶ Y. Kushi, Q. Fernando, *Chem. Comm.* **1969**, 1240.
- ⁷ W. D. Ollis, S. P. Stanforth, C. A. Ramsden, *Tetrahedron* **1985**, 41, 2239
- ⁸ A. Schmidt, *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 653.
- ⁹ K. T. Potts, P. M. Murphy, W. R. Kuehnling, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2889
- ¹⁰ C. A. Coulson, H. C. Longuet-Higgins, *Proc. Roy. Soc. (London)* **1947**, Ser. A, 191, 16.
- ¹¹ C. A. Coulson, G. S. Rushbrooke, *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1940**, 36, 193.
- ¹² H. C. Longuet-Higgins, *J. Chem. Phys.* **1950**, 18, 265.
- ¹³ R. Zahradník *Angew. Chem.* **1965**, 77, 1097
- ¹⁴ F. A. Hoppe-Seyler, *Z. Physiol. Chem.* **1933**, 222, 105.
- ¹⁵ F. A. Hoppe-Seyler, *Z. Physiol. Chem.* **1933**, 221, 45.
- ¹⁶ M. Regitz, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 791; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 725
- ¹⁷ H. Meerwein, H. Rathjen, H. Werner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1942**, 75, 1610.
- ¹⁸ F. O. Rice, A. L. Glasebrook, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 2381.
- ¹⁹ H. Staudinger, O. Kupfer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 501.
- ²⁰ E. Buchner, T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2377.
- ²¹ M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1900, 33, 3150.
- ²² D. Griller, K. U. Ungold, *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 13.
- ²³ M. Regitz, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 691; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 674.
- ²⁴ H.-W. Wanzlick, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 75
- ²⁵ H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 154; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 141.

-
- ²⁶ K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, 42.
- ²⁷ N. Wiberg, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 809; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 766.
- ²⁸ D. M. Lemai, R. A. Lovald, K. J. Kawano, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2518.
- ²⁹ W. Krasuski, D. Nikolaus, M. Regitz, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1451.
- ³⁰ A. J. Arduengo, III., R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- ³¹ A. J. Arduengo, III., H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.
- ³² D. Enders, K. Breuer, G. Raabe, J. Runsink, J. H. Teles, J.-P. Melder, K. Ebel, S. Brode, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1119; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2021.
- ³³ A. J. Arduengo III., J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *Liebigs Ann. / Recueil* **1997**, *113*, 365.
- ³⁴ A. J. Arduengo III., J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11027.
- ³⁵ R. W. Alder, P. R. Allen, M. Murray, A. G. Orpen, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1221.
- ³⁶ R. W. Alder, C. P. Butts, A. G. Orpen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11526.
- ³⁷ S. Solé, H. Gornitzka, W. W. Schoeller, D. Bourrissou, G. Bertrand, *Science* **2001**, 292, 1901.
- ³⁸ F. Zeng, Z. Yu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5274.
- ³⁹ A. Sánchez Pelegrí, M. R. J. Elsegood, V. McKee, G. W. Weaver, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3049.
- ⁴⁰ A. W. Waltman, T. Ritter, R. H. Grubbs, *Organometallics* **2006**, *25*, 4238.
- ⁴¹ I. G. Jung, J. Seo, S. I. Lee, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *Organometallics* **2006**, *25*, 4240.
- ⁴² A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, E. C. Hagberg, G. W. Nyce, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Polymer* **2006**, *47*, 4018.
- ⁴³ G. C. Lloyd-Jones, R. W. Alder, G. J. J. Owen-Smith, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5361.
- ⁴⁴ A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, A. M. Zuhl, K. A. Scheidt, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5715.
- ⁴⁵ A. J. Boydston, C. W. Bielawski, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2006**, 4073.
- ⁴⁶ D. Bourrissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39.

-
- ⁴⁷ Y. Kageyama, S. Murata, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3140.
- ⁴⁸ K. Zeitler, *Org. Lett.* **2006**, 8, 637.
- ⁴⁹ J. J. Song, F. Gallou, J. T. Reeves, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1273.
- ⁵⁰ V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, R- Mohan, E. Suresh, *Org. Lett.* **2006**, 8, 507.
- ⁵¹ Y.-M. Liu, J.-S. Yang, Q.-H. Liu, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 454.
- ⁵² Atta-ur-Rahman, S. Malik, S. S. Hasan, M. I. Choudhary, C.-Z. Ni, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1993.
- ⁵³ Z. Ali, D. Ferriera, P. Carvalho, M. A. Avery, I. A. Khan, *J. Nat. Chem.* **2008**, 71, 1111.
- ⁵⁴ Matthäus, *Bibel, Neues Testament, Math*, **23**, 23.
- ⁵⁵ Y.-M. Liu, J.-S. Yang, Q.-H. Liu, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 454.
- ⁵⁶ Atta-ur-Rahman, S. Malik, S. S. Hasan, M. I. Choudhary, C.- Z. Ni, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1993.
- ⁵⁷ K. Inamoto, M. Katsuno, T. Yoshino, Y. Arai, K. Hiroya, T. Sakamoto, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2695.
- ⁵⁸ H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzalez, V. J. Aran, C. Ochoa de Ocariz, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 869.
- ⁵⁹ A. Jennings, M. Tennant, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47, 1829.
- ⁶⁰ M. Hartmann, M. E. Sommer, B. K. Keppler, F. Kratz, T. J. Einhauser, *J. Inorg. Biochem.* **1995**, 59, 214.
- ⁶¹ M. J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 236, 209.
- ⁶² M. A. Jakupec, E. Reisner, A. Eichinger, M. Pongratz, V. B.Arion, M. Galanski, C. G. Hartinger, B. K. Keppler, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2831.
- ⁶³ K.-G. Lipponer, E. Vogel, B. K. Keppler, *Met.-Based Drugs* **1996**, 3, 243.
- ⁶⁴ N. Lebouvier, F. Pagniez, M. Duflos, P. Le Pape, Y. M. Na, G. Le Baut, M. Le Borgne, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3686.
- ⁶⁵ D. P. Becker, D. L. Flynn, A. E. Moormann, R. Nosal, C. I. Villamil, R. Loeffler, G. W. Gullikson, C. Moummi, D.-C. Yang, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 1125.

-
- ⁶⁶ D. Raffa, G. Daidone, F. Plescia, D. Schillaci, B. Maggio, L. Torta, *Farmaco* **2002**, 57, 183.
- ⁶⁷ H. Harada, Y. Hirokawa, K. Suzuki, Y. Hiyama, M. Oue, H. Kawashima, H. Kato, N. Yoshida, Y. Furutani, S. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 184.
- ⁶⁸ P. Grundt, S. Little Jane Husband, R. R. Luedtke, M. Taylor, A. Hauck Newman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 745.
- ⁶⁹ S. Huang, R. Li, P. J. Connolly, S. Emanuel, A. Fuentes-Pesquera, M. Adams, R. H. Gruninger, J. Seraj, S. A. Middleton, J. M. Davis, D. F. C. Moffat, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2179.
- ⁷⁰ M. Boulouard, P. Schumann-Bard, S. Butt-Gueulle, E. Lohou, S. Stiebing, V. Collot, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3177.
- ⁷¹ A. Gomtsyan, E. K. Bayburt, J. R. Koenig, C.-H. Lee, *U. S. Patent Application* 2004254188, Dec 16, **2004**.
- ⁷² M. Iwakubo, A. Takami, Y. Okada, T. Kawata, Y. Tagami, H. Ohashi, M. Sato, T. Sugiyama, K. Fukushima, H. Iijima, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 350.
- ⁷³ K. B. Goodman, H. Cui, S. E. Dowdell, D. E. Gaitanopoulos, R. L. Ivy, C. A. Schon, R. A. Stavenger, G. Z. Wang, A. Q. Viet, W. Xu, G. Ye, S. F. Semus, C. Evans, H. E. Fries, L. J. Jolivet, R. B. Kirkpatrick, E. Dul, S. S. Khandekar, T. Yi, D. K. Jung, L. L. Wright, G. K. Smith, D. J. Behm, R. Bentley, C. P. Doe, E. Hu, D. Lee, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6.
- ⁷⁴ D. P. Walker, D. G. Wishka, D. W. Piotrowski, S. Jia, S. C. Reitz, K. M. Yates, J. K. Myers, T. N. Vetman, B. J. Margolis, E. J. Jacobsen, B. A. Acker, V. E. Groppi, M. L. Wolfe, B. A. Thornburgh, P. M. Tinholt, L. A. Cortes-Burgos, R. R. Walters, M. R. Hester, E. P. Seest, L. A. Dolak, F. Han, B. A. Olson, L. Fitzgerald, B. A. Staton, T. J. Raub, M. Hajos, W. E. Hoffmann, K. S. Li, N. R. Higdon, T. M. Wall, R. S. Hurst, E. H. F. Wong, B. N. Rogers, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8219.
- ⁷⁵ J.-H. Sun, C. A. Teleha, J.-S. Yan, J. D. Rodgers, D. A. Nugiel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5627.
- ⁷⁶ B.-M. Swahn, F. Huerta, E. Kallin, J. Malmstrom, T. Weigelt, J. Viklund, P. Womack, Y. Xue, L. Ohberg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5095.

-
- ⁷⁷ J.-H. Sun, C. A. Teleha, J.-S. Yan, J. D. Rodgers, D. A. Nugiel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5627.
- ⁷⁸ P. Schumann, V. Collot, Y. Hommet, W. Gsell, F. Dauphin, J. Sopkova, E. T. MacKenzie, D. Duval, M. Boulouard, S. Rault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1153.
- ⁷⁹ B. E. Kalisch, B. P. Connop, K. Jhamandas, R. J. Beninger, R. J. Boegman, *Neurosci. Lett.* **1996**, *219*, 75.
- ⁸⁰ J. Sopkova-de Oliveira Santos, V. Collot, S. Rault, *Acta Crystallogr., Sect. C* **2000**, *56*, 1503.
- ⁸¹ J. Sopkova-de Oliveira Santos, V. Collot, S. Rault, *Acta Crystallogr., Sect. C* **2000**, *56*, 1503.
- ⁸² R. Van Leeuwen, R. De Vries, M. R. Dzoljic, *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *287*, 211.
- ⁸³ I. T. Uzbay, H. Lal, *Progress in Neuro-Psycopharmacology & Biol. Psychiatry* **2002**, *26*, 567.
- ⁸⁴ A. Schmidt, A. Beutler, B. Snovydovych, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4073.
- ⁸⁵ A. Schmidt, T. Habeck, M. K. Kindermann, M. Nieger, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5977.
- ⁸⁶ A. Schmidt, L. Merkel, W. Eisfeld, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2124.
- ⁸⁷ A. Schmidt, A. Beutler, T. Habeck, T. Mordhorst, B. Snovydovych, *Synthesis* **2006**, 1882.
- ⁸⁸ H. R. Snyder, C. B. Thompson, R. L. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2009.
- ⁸⁹ N. P. Buu-Hoi, J. P. Hoeffinger, P. Jacquignon, *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 239.
- ⁹⁰ G. Büchi, G. C. M. Lee, D. Yang, S. R. Tannenbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4115.
- ⁹¹ N. P. Buu-Hoi, J. P. Hoeffinger, P. Jacquignon, *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 239.
- ⁹² K. von Auers, H. Lange, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 1139.
- ⁹³ A. Schmidt, B. Snovydovych, T. Habeck, P. Dröttboom, M. Gjika, A. Adam, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4909.
- ⁹⁴ R. Carlson, H. Gautun, A. Westerlund, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 57.
- ⁹⁵ A. Igau, A. Baceiredo, G. Trinquier, G. Bertrand, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 617; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 621.
- ⁹⁶ A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6463.

-
- ⁹⁷ R. H. Crabtree, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251 (5-6), 595.
- ⁹⁸ W. A. Hermann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1342; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290.
- ⁹⁹ T. N. Tekavec, J. Louie, *Top. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 195.
- ¹⁰⁰ V. Nair, B. Santhamma, S. Vellalath, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5240; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5130.
- ¹⁰¹ H. Stetter, M. Schreckenberger, *Angew. Chem.* **1973**, 85, 89.
- ¹⁰² J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1348; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1326.
- ¹⁰³ P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 5138.
- ¹⁰⁴ D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 534.
- ¹⁰⁵ P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 5138.
- ¹⁰⁶ R. Breslow, C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8241.
- ¹⁰⁷ J. H. Teles, K. Breuer, D. Enders, H. Gielen, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1.
- ¹⁰⁸ D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1217.
- ¹⁰⁹ C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6331; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6205; S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14370.
- ¹¹⁰ Y.-R. Zhang, L. He, X. Wu, P.-L. Shao, S. Ye, *Org. Lett.* **2008**, 10, 277.
- ¹¹¹ E. M. Phillips, T. E. Reynolds, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2416.
- ¹¹² J. J. Song, Z. Tan, J. T. Reeves, D. R. Fandrick, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2008**, 10, 877.
- ¹¹³ S. S. Sohn, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3873.
- ¹¹⁴ A. Chan, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, 7, 905.
- ¹¹⁵ V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, N. P. Rath, *Org. Lett.* **2003**, 5, 665.
- ¹¹⁶ V. Nair, V. Sreekumar, S. Bindu, E. Suresh, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2297.
- ¹¹⁷ All calculations were carried out with the projector-augmented wave method ^[138] as implemented in the CP-PAW program. The wavefunctions were expanded into augmented plane waves up to a cutoff energy of 30 Ry (408 eV), the density up to 60 Ry (816 eV). The

number of projector functions of (s,p,d) type were as follows: H: (1,0,0); C, N: (2,2,0). The frozen-core approximation was employed for the corresponding next-lower noble-gas shell; that is, a [He] core for C and N. Periodic boundary conditions were used, with an fcc unit cell spanned by the lattice vectors (0.0 9.5 9.5), (9.5 0.0 9.5), (9.5 9.5 0.0) (in Å). To prevent electrostatic interactions between the periodic images, the Blöchl charge decoupling scheme^[139] was used. The calculations were performed in the local-density approximation as parameterized by Perdew and Wang^[140] with Perdew, Burke and Ernzerhof gradient corrections for exchange and correlation.^[141]

¹¹⁸ C. Gennari, L. Colombo, G. Poli, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2279.

¹¹⁹ F. Segat-Dioury, O. Lingibé, B. Graffe, M.-C. Saquet, G. Lhomment, *Tetrahedron* **2000**, 56, 233.

¹²⁰ J. M. Khurana, B. M. Kandpal, G. Kukreja, P. Sharma, *Canad. J. Chem.* **2006**, 84, 1019.

¹²¹ B. C. Ranu, R. Jana, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8621.

¹²² H. F. Moore, F. Mercer, F. Kunert, P. Albauth, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5435.

¹²³ K. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16384.

¹²⁴ B. C. Ranu, S. K. Guchhait, A. Sarkar, *Chem. Commun.* **1998**, 2113.

¹²⁵ B. C. Ranu, A. Das, A. Hajra, *Synthesis* **2003**, 1012.

¹²⁶ W. Li, J. Li, M. Lin, S. Wacharasindhu, K. Tabei, T. S. Mansour, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6016.

¹²⁷ Z. Shi, C. He, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3669

¹²⁸ J. M. Khurana, B. M. Kandpal, G. Kukreja, P. Sharma, *Canad. J. Chem.* **2006**, 84, 1019.

¹²⁹ H. F. Moore, F. Mercer, F. Kunert, P. Albauth, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5435.

¹³⁰ K. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16384.

¹³¹ D. K. Barma, A. Kundu, H. Zhang, C. Mioskowski, J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3218.

¹³² M. C. Cabaleiro, R. O. Garay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1987**, 1473.

¹³³ R. A. Aitken, H. Herion, A. Janosi, N. Karodia, S. V. Raut, S. Seth, I. J. Shannon and F. C. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1994**, 2467.

-
- ¹³⁴ S.-K. Kang, S.-K. Yoon, and Y.-M. Kim, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2697.
- ¹³⁵ T. Habeck, *Dissertation*, TU Clausthal, **2006**.
- ¹³⁶ Autorenkollektiv, *Organikum: Organisch-chemisches Grundpraktikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, Berlin, Heidelberg, **1993**.
- ¹³⁷ J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis der Organischen Chemie*, VCH, Weinheim, **1996**.
- ¹³⁸ P.E. Blöchl, *Phys. Rev. B* **1994**, 50, 17953.
- ¹³⁹ P.E. Blöchl, *J. Chem. Phys.* 1995, 103, 7422
- ¹⁴⁰ J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B* **1992**, 45, 13244
- ¹⁴¹ J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 77, 3865

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Andreas Schmidt danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, seine stete Hilfe und Diskussionsbereitschaft sowie für die vielen Gespräche zu allen Bereichen des Lebens.

Herrn Prof. Dr. Ernst Schaumann danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats und seine Unterstützung während vieler Jahre.

Herrn Dr. Jan C. Namyslo, Frau Claudia Stanitzek und Frau Birgit Stövesand danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren sowie die vielen Diskussionen, ohne die so manche Struktur nicht gelöst worden wäre.

Frau Dr. Mimoza Gjikaj vom Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Clausthal danke ich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Werner Bischof vom Institut für Technische Chemie der TU Clausthal danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Herrn Dr. Wolfgang Eisfeld von der TU München danke ich für die durchgeführten Berechnungen.

Herrn Dr. Gerald Dräger von der Universität Hannover danke ich für die Anfertigung der hochaufgelösten Massenspektren.

Mein Dank gilt allen Studenten, die mir im Rahmen ihrer Praktika viel Arbeit abgenommen haben.

Der Frau Anika Lindner und den Herrn Marcel Albrecht danke ich für die gründliche und kritische Durchsicht des Manuskripts.

Bei allen Mitgliedern der Arbeitskreise des IOC möchte ich mich für die Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit bedanken.

Allen aktiven Besuchern des Kaffeeraums danke ich für viele unterhaltsame und entspannende Stunden der Gemütlichkeit.

Meinen Eltern und meinen Geschwistern danke ich für ihre stetige Unterstützung und Hilfe.

Meiner Familie danke ich für ihre Geduld.